

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 146**

51 Int. Cl.:

**C07D 519/00** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2010 E 20199091 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2022 EP 3795573**

54 Título: **Ciertas triazolopirazinas, composiciones de estas y sus métodos de empleo**

30 Prioridad:

**31.12.2009 WO PCT/CN2009/076321**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.11.2022**

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (100.0%)  
720 Cai Lun Road Building 4  
Pudong, Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**SU, WEI-GUO;  
JIA, HONG y  
DAI, GUANGXIU**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 927 146 T3**

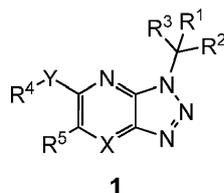
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Ciertas triazolopirazinas, composiciones de estas y sus métodos de empleo

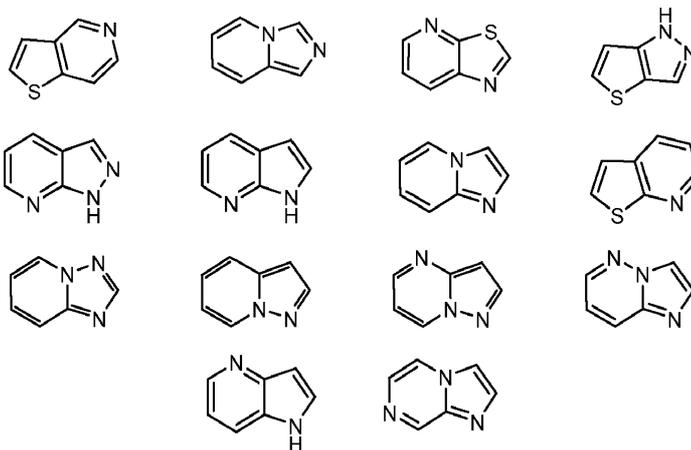
La proteína c-Met, conocida también como el receptor del factor de crecimiento hepatocítico (HGF), es un heterodímero de 190 kDa transmembrana con actividad tirosina-cinasa, codificada por el oncogén c-Met. Se ha demostrado que el sistema de transducción de señales de HGF/c-Met presentan varias respuestas celulares, incluidas actividades mitogénicas, proliferativas, morfogénicas y angiogénicas. La inhibición del sistema de HGF/c-Met tiene un potencial significativo para el tratamiento del cáncer.

Se proporciona al menos un compuesto de fórmula 1:



y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es N, Y está ausente y R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico condensado seleccionado entre



opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, cicloalquilo, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> y alquilo inferior sustituido por heterociclo; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo elegido entre cicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterociclo de 3 a 7 miembros;

R<sup>4</sup> se selecciona entre halo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto halo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -OC(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup> y -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

cicloalcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterocicloalcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heteroariloxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior, heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

5 halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ;

$R^5$  se selecciona entre hidrógeno, halo, OH,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $-CF_2H$ , alquilo, alqueno y alquino; cada  $n$  es independientemente 0, 1 o 2;

10  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, excepto hidrógeno, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior, o  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de heterociclo, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior y, además, opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo de heterociclo, donde el uno o dos heteroátomos adicionales se seleccionan entre -O-, -S- y -N( $R^{15}$ )-; y

15  $R^{15}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ;

donde alquilo inferior es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, y alcoxi inferior es un alcoxi lineal o ramificado, donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

También se proporciona una composición que comprende al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

20 También se proporciona al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para inhibir la actividad de c-Met que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz del al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente.

25 También se proporciona al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar un cáncer sensible a la inhibición de c-Met que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente.

30 Tal como se utilizan en la presente descripción, se pretende que generalmente las siguientes palabras, frases y símbolos tengan los significados que se exponen a continuación, salvo en la medida que el contexto en que se utilicen indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen, en toda la solicitud, los significados que se indican a continuación:

Se usa un guión "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo,  $-CONH_2$  se une a través del átomo de carbono.

35 En la presente, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene 1-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo. "Alquilo inferior" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene 1-4 átomos de carbono.

40 Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi generalmente tendrán de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alquilo inferior" se refiere a un alcoxi lineal o ramificado, donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

En la presente, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo  $C_{2-10}$  lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces  $C=C$ . Los ejemplos de grupos alquenos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propeno y 2-butenilo.

En la presente, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo  $C_{2-10}$  lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces  $C=C$ . Los ejemplos de grupos alquinos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo y 2-butinilo.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 carbonos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El anillo puede estar saturado o tener uno o más dobles enlaces (es decir, estar parcialmente insaturado), pero no totalmente conjugado.

"Arilo" abarca:

50 anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistemas anulares bicíclicos donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y

sistemas anulares tricíclicos donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

5 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados con un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo aromático carbocíclico. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" al eliminar un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Sin embargo, arilo no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema anular resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en la presente.

El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

15 El término "heteroarilo" se refiere a

anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 8 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono;

20 anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono, y donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono, y donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

25 Por ejemplo, el heteroarilo incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas anulares heteroarilo bicíclicos condensados en donde sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo de cicloalquilo.

30 Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1.

35 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (numerados a partir de la posición de enlace asignada con prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 2,3-pirazolilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

40 Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo monovalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" al eliminar un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo como se ha definido anteriormente.

El heteroarilo sustituido también incluye sistemas anulares sustituidos por uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

45 Por "heterociclo" se entiende un solo anillo alifático, normalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S condensados con un anillo aromático carbocíclico de 5 y 6 miembros, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener uno o más enlaces dobles (es decir, estar parcialmente insaturados). El heterociclo puede estar sustituido por oxo. El punto de unión puede ser un carbono o un heteroátomo en el anillo heterocíclico.

50 Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo (numerados a partir de la posición de enlace asignada con prioridad 1), 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en donde al oxígeno se le asigna la prioridad 1). El heterociclo sustituido también incluye sistemas

anulares sustituidos por uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

5 Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede tener lugar o no, y que la descripción incluye casos en donde el evento o circunstancia tiene lugar y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido", como se define a continuación. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

10 Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implica un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y la formulación posterior como un agente que tiene al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando el (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura central está en la porción alquilo.

20 En algunas realizaciones, "sustituido por uno o más grupos" se refiere a dos hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplazan independientemente por dos selecciones del grupo de sustituyentes indicado. En algunas realizaciones, "sustituido por uno o más grupos" se refiere a tres hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplazan independientemente por tres selecciones del grupo de sustituyentes indicado. En algunas realizaciones, "sustituido por uno o más grupos" se refiere a cuatro hidrógenos en el átomo o grupo designado que se reemplazan independientemente por cuatro selecciones del grupo de sustituyentes indicado.

25 Los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de estos. En estas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétricas o por resolución de los racematos o las mezclas de diastereómeros. La resolución de los racematos o mezclas de diastereómeros se puede conseguir, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC). Además, estos compuestos incluyen las formas *Z* y *E* (o las formas *cis* y *trans*) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en la presente existen en varias formas tautoméricas, se pretende que el término "compuesto" incluya todas las formas tautoméricas del compuesto. Tales compuestos también incluyen las formas cristalinas incluidos los polimorfos y clatratos. De forma análoga, se pretende que el término "sal" incluya todos los isómeros, racematos, otras mezclas, las formas *Z* y *E*, formas tautoméricas y formas cristalinas de la sal del compuesto.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye, pero no se limita a, sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como también sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como acetato, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH donde *n* es 0-4, y sales similares. De forma análoga, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

40 Además, si un compuesto descrito en la presente se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de adición de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán varios métodos sintéticos que se pueden utilizar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables atóxicas.

50 Un "solvato", tal como un "hidrato", se forma por interacción de un disolvente y un compuesto. Se pretende que el término "compuesto" incluya los solvatos, incluidos los hidratos, de los compuestos. De forma análoga, el término "sales" incluye solvatos, tales como hidratos, de sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluidos monohidratos y hemihidratos.

55 Un "quelato" se forma por coordinación de un compuesto con un ión metálico en dos (o más) puntos. Se pretende que el término "compuesto" incluya los quelatos de los compuestos. De forma análoga, el término "sales" incluye los quelatos de las sales.

Un "complejo no covalente" se forma por interacción de un compuesto y otra molécula sin que se forme un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas (denominadas

también enlaces iónicos). Estos complejos no covalentes quedan incluidos en el término "compuesto".

La expresión "enlace por puente de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (denominado también aceptor del enlace por puente de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno enlazado a un segundo átomo relativamente electronegativo (denominado también dador del enlace por puente de hidrógeno). En la química médica existe un conocimiento profundo de los dadores y aceptores del enlace por puente de hidrógeno adecuados (G. C. Pimentel and A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, págs. 320-326 (1984)).

Tal como se utilizan en la presente, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y se pretende que se refieran a grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a un enlace u a otros fragmentos de moléculas.

El término "principio activo" se utiliza para hacer referencia a una sustancia química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "principio activo" es una sustancia química con utilidad farmacéutica.

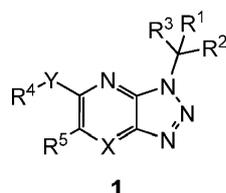
Los términos "tratar", "tratamiento" o "alivio" se refieren a la administración de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente a un sujeto que padece cáncer, presenta un síntoma del cáncer o tiene predisposición a padecer cáncer, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, reducir, mejorar o afectar al cáncer, a los síntomas del cáncer, o la predisposición a padecer cáncer.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente que es eficaz para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso del cáncer, la cantidad eficaz puede provocar cualquiera de los cambios observables o medibles en un sujeto como los descritos en la definición de "tratar", "tratamiento" y "alivio". Por ejemplo, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en órganos periféricos incluida, por ejemplo, la diseminación del tumor a tejidos blandos y huesos; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer, reducir la morbilidad y mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para reducir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de c-Met. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia *in vivo* se puede medir, por ejemplo, evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo hasta el avance de la enfermedad (TAE), las tasas de respuesta (TR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Las cantidades eficaces pueden variar, como se darán cuenta los expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y el uso junto con otros agentes.

El término "inhibición" indica una reducción en la actividad basal de una actividad o un proceso biológico. La expresión "inhibición de la actividad de c-Met" se refiere a una reducción de la actividad de c-Met, como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, relativa a la actividad de c-Met en ausencia de dicho compuesto y/o dicha sal farmacéuticamente aceptable de este. La reducción de la actividad se puede deber a la interacción directa de dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente con c-Met, o se puede deber a la interacción de dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, con uno o más factores diferentes que a su vez afectan a la actividad de c-Met. Por ejemplo, la presencia de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, puede reducir la actividad de c-Met por unión directa a c-Met, al hacer que otro factor (directa o indirectamente) reduzca la actividad de c-Met o por reducción (directa o indirecta) de la cantidad de c-Met presente en la célula u organismo.

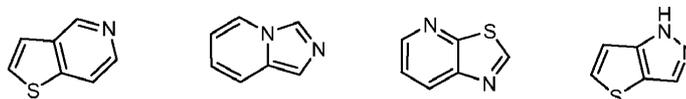
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen a continuación.

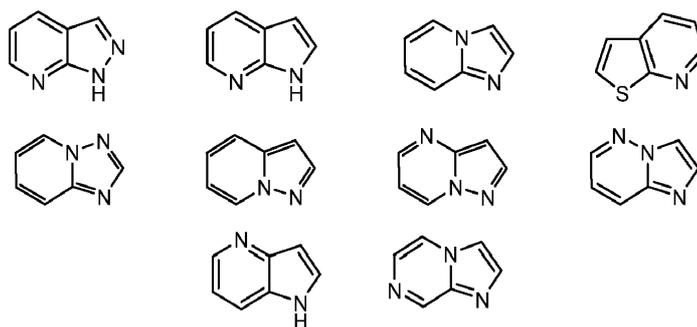
Se proporciona al menos un compuesto de fórmula 1:



y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es N, Y está ausente y R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicíclico condensado seleccionado entre





5 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo,  $-CF_3$ ,  $-CF_2H$ , cicloalquilo,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_nR^{12}$ ,  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ , heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueniilo, alquinilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por  $-NR^{13}R^{14}$  y alquilo inferior sustituido por heterociclo; o

10  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo, o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo elegido entre cicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterociclo de 3 a 7 miembros;

$R^4$  se selecciona entre halo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto halo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

15 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

cicloalcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterocicloalcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

20 heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heteroariloxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

25 heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ;

30  $R^5$  se selecciona entre hidrógeno, halo, OH,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $-CF_2H$ , alquilo, alqueniilo y alquinilo; cada n es independientemente 0, 1 o 2;

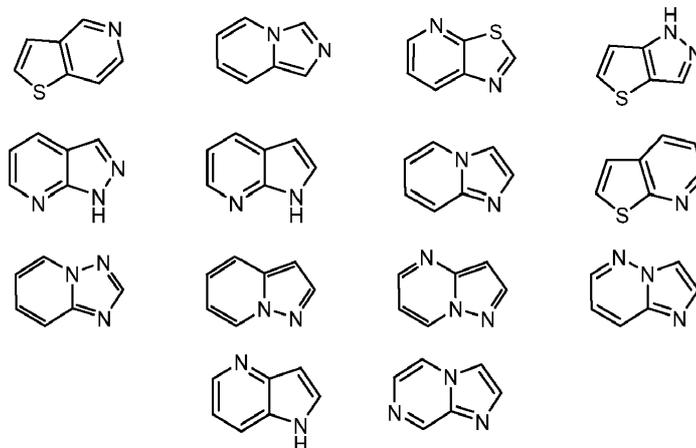
35  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, excepto hidrógeno, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior, o  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de heterociclo, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior y, además, opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo de heterociclo, donde el uno o dos heteroátomos adicionales se seleccionan entre  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-N(R^{15})-$ ; y

$R^{15}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$

40 donde alquilo inferior es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, y alcoxi inferior es un alcoxi lineal o ramificado, donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

En algunas realizaciones,  $R^1$  se selecciona entre tieno[3,2-c]piridin-2-ilo o imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un sistema anular seleccionado entre

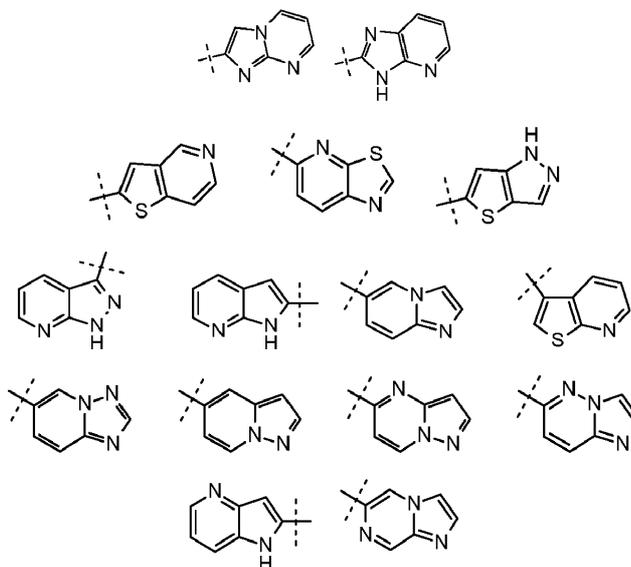


5

donde cada uno de dichos sistemas anulares está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, cicloalquilo, -C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, heterociclo, heteroarilo, arilo, alquenilo, alquinilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> y alquilo inferior sustituido por heterociclo. Para evitar dudas, cada uno de dichos sistemas anulares se puede añadir al carbono que lleva R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en cualquier valencia abierta en cualquiera de los anillos en los sistemas anulares.

10

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un sistema anular seleccionado entre



15

donde cada uno de dichos sistemas anulares está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, cicloalquilo, -C(O)R<sup>11</sup>, C(O)OR<sup>11</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, heterociclo, heteroarilo, arilo, alquenilo, alquinilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> y alquilo inferior sustituido por heterociclo. Para evitar dudas, cada uno de dichos sistemas anulares representados anteriormente se añade al carbono que lleva R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la posición indicada.

20

25

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros.

30

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 5 heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heteroariloxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 10 heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ .

- 15 En algunas realizaciones,  $R^4$  es arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ , alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo y alcoxi inferior sustituido por alcoxi inferior.

En algunas realizaciones,  $R^4$  es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por hidroxilo y alcoxi inferior sustituido por alcoxi inferior.

En algunas realizaciones,  $R^4$  es heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

- 20 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 25 heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ .

- 30 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolin-4-ilo y 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 35 heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ .

- 40 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolin-4-ilo y 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo,  $CF_3$ ,  $-CF_2H$ , hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo y alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior.

En algunas realizaciones,  $R^4$  es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

- 45 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ .

5 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

10 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

15 halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ .

20 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ , y

25 heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

30 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano y halo.

En algunas realizaciones,  $R^4$  es alquilo inferior.

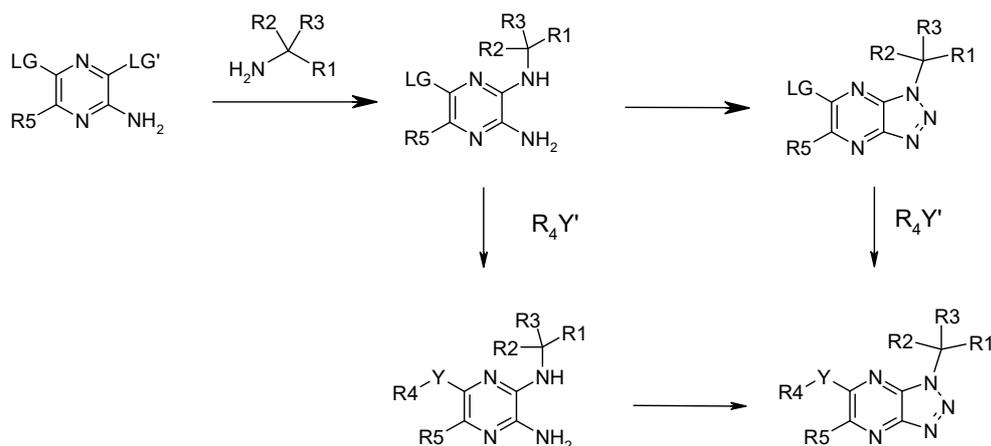
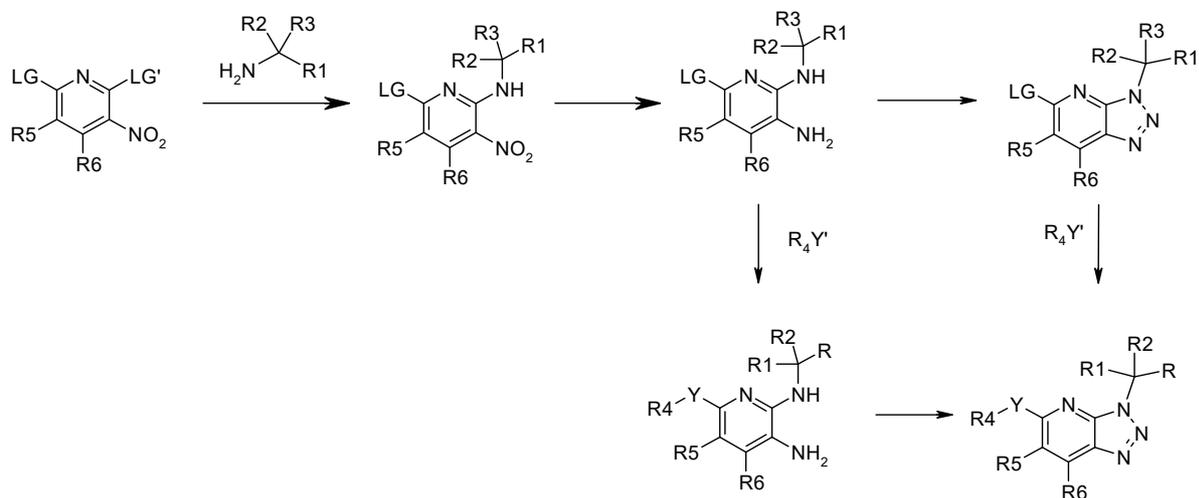
En algunas realizaciones,  $R^5$  es hidrógeno.

En algunas realizaciones,  $n$  es 0. En algunas realizaciones,  $n$  es 1. En algunas realizaciones,  $n$  es 2.

35 También se proporciona al menos un compuesto seleccionado entre los compuestos 1 a 332 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente.

40 Los compuestos descritos en la presente y/o las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden sintetizar a partir de materiales de partida que se pueden adquirir de proveedores comerciales mediante métodos muy conocidos en la técnica. Los siguientes esquemas ilustran los métodos para preparar la mayoría de los compuestos. En cada uno de los esquemas, LG y LG' son grupos salientes que pueden ser idénticos o diferentes. Y' es  $-NHR^7$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-B(OH)_2$  o  $B(OR')_2$ , y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son como se definen en la presente.

## Esquema I

**Esquema II**

- 5 Los compuestos obtenidos de esta forma se pueden modificar además en sus posiciones periféricas para obtener los compuestos deseados. Las transformaciones de la química sintética se describen, por ejemplo, en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.<sup>a</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y sus ediciones posteriores.

Antes de usarlos, dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptables descritos en la presente, se pueden purificar mediante cromatografía en columna, cromatografía de líquidos de alta resolución, cristalización u otros métodos adecuados.

- 15 También se proporciona una composición que contiene al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptables descritos en la presente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

- Una composición que comprende al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptables descritos en la presente se pueden administrar de diversas formas conocidas, tales como por vía oral, parenteral, con un spray por inhalación o con un implante reservorio. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, incluye la inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

- Una composición oral puede ser cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluidos, pero sin limitarse a, los comprimidos, las cápsulas, las emulsiones y suspensiones acuosas, las dispersiones y soluciones. Los portadores que se suelen utilizar para los comprimidos incluyen lactosa y almidón de maíz. También se suelen añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, a los comprimidos. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o

colorantes.

Una composición inyectable estéril (p. ej., suspensión acuosa u oleaginosa) se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes humectantes o dispersantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear se encuentran el manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean aceites fijos estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión (p. ej., mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de tipo glicérido, son útiles en la preparación de preparados inyectables, al igual que los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un alcohol de cadena larga como diluyente o dispersante, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares.

Una composición de inhalación se puede preparar de acuerdo con técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para incrementar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes adecuados conocidos en la técnica.

La composición tópica se puede formular en forma de aceite, crema, loción, pomada y similares. Los portadores adecuados para la composición incluyen aceites minerales o vegetales, vaselina (parafina blanda blanca), aceites o grasas de cadena ramificada, grasas animales y alcoholes de alto peso molecular (superior a C12). En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable es aquel en el que el principio activo es soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como también agentes que confieren color o fragancia, si se desea. Además, se pueden emplear potenciadores de la penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. En las Patentes de EE. UU. 3.989.816 y 4.444.762 se pueden encontrar ejemplos de tales potenciadores.

Las cremas se pueden formular a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja autoemulsionante y agua, estando el principio activo incorporado en dicha mezcla disuelto en una cantidad pequeña de un aceite tal como aceite de almendras. Un ejemplo de este tipo de cremas es aquella que incluye aproximadamente 40 partes de agua, aproximadamente 20 partes de cera de abeja, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y aproximadamente 1 parte de aceite de almendras. Las pomadas se pueden formular mezclando una solución del principio activo en un aceite vegetal, tal como el aceite de almendras, con parafina blanda caliente y dejando enfriar la mezcla. Un ejemplo de este tipo de pomadas es aquella que incluye aproximadamente un 30% en peso de almendras y aproximadamente un 70% en peso de parafina blanda blanca.

Un portador farmacéuticamente aceptable se refiere a un portador que es compatible con los principios activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaz de estabilizar los principios activos) y no es perjudicial para el sujeto que se ha de tratar. Por ejemplo, se pueden utilizar agentes solubilizantes, tales como ciclodextrinas (que forman complejos más solubles específicos con dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente), como excipientes farmacéuticos para suministrar los principios activos. Los ejemplos de otros portadores incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato sódico y pigmentos tales como amarillo D&C # 10.

Se pueden utilizar ensayos *in vitro* adecuados para evaluar de forma preliminar la eficacia para inhibir la actividad de c-Met de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente. Dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente, se pueden examinar además para determinar su eficacia para tratar el cáncer mediante ensayos *in vivo*. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente y/o las sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden administrar a un animal (p. ej., un modelo en ratones) que padece cáncer y se pueden evaluar sus efectos terapéuticos. En función de los resultados, también se pueden determinar un pauta posológica y vía de administración adecuadas para los animales, tales como los seres humanos.

También se proporciona al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente eficaz para inhibir la actividad de c-Met para su uso en un método para inhibir la actividad de c-Met, comprendiendo el método poner en contacto el receptor con una cantidad del al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descrita en la presente eficaz para inhibir la actividad de c-Met.

Dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se pueden utilizar para conseguir un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso, por ejemplo, en sujetos con cáncer. Tal como se utiliza en la presente, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por: proliferación celular incontrolada o no regulada, diferenciación celular reducida, capacidad no deseada de invadir el tejido colindante y/o capacidad de establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores de transmisión hematogena. El término "cáncer" engloba enfermedades de la piel, tejidos, órganos, huesos, cartílago, sangre y vasos. El término "cáncer" engloba además cánceres primarios y metastásicos.

Los ejemplos no limitantes de tumores sólidos incluyen el cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal;

- cáncer de mama incluido el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata; cáncer de próstata incluidos el cáncer de próstata independiente de andrógenos y el dependiente de andrógenos; cáncer renal incluido, p. ej., el carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón incluidos, p. ej., el carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP), carcinoma bronquioloalveolar (CBA) y adenocarcinoma de pulmón; cáncer ovárico incluidos, p. ej., el cáncer peritoneal primario o epitelial progresivo; cáncer del cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer esofágico; 5 cáncer de cabeza y cuello incluido, p. ej., el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello; cáncer de piel incluido, p. ej., el melanoma maligno; cáncer neuroendocrino incluidos los tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales incluidos, p. ej., el glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme en adultos y astrocitoma anaplásico en adultos; cáncer óseo; sarcoma de tejido blando; y carcinoma tiroideo.
- 10 Los ejemplos no limitantes de neoplasias malignas hematológicas incluyen la leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mielógena crónica (LMC) incluida la LMC acelerada y la LMC en fase blástica (LMC-FB); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crónica (LLC); enfermedad de Hodgkin (EH); linfoma no hodgkiniano (LNH), incluidos el linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de linfocitos B; linfoma de linfocitos T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (SMD), incluidas la anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos anulares (ARSA), (anemia refractaria con exceso de blastos 15 (AREB) y AREB en transformación (AREB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, los ejemplos del cáncer que se ha de tratar incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer óseo y leucemia.

- 20 En algunas realizaciones, dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se administran junto con otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico es aquel que se administra normalmente a pacientes con la enfermedad o afección que se está tratando. Dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se pueden administrar con otro agente terapéutico en una única forma farmacéutica o como una forma farmacéutica independiente. Cuando se administra 25 como una forma farmacéutica independiente, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, a la vez o después de administrar dicho compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente.

- En algunas realizaciones, al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente se administran junto con un agente antineoplásico. Tal como se utiliza en la presente, el término “agente antineoplásico” se refiere a cualquier agente que se administra a un sujeto con cáncer con el objetivo de tratar el 30 cáncer. Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos incluyen: radioterapia; inmunoterapia; agentes quimioterápicos que dañan el ADN; y agentes quimioterápicos que interrumpen la replicación celular.

- Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos que dañan el ADN incluyen inhibidores de topoisomerasas I (p. ej., irinotecán, topotecán, camptotecina y análogos o metabolitos de estos, y doxorubicina); inhibidores de topoisomerasas II (p. ej., etopósido, tenipósido y daunorrubicina); agentes alquilantes (p. ej., melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, metotrexato, mitomicina 35 C y ciclofosfamida); intercaladores del ADN (p. ej., cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); intercaladores del ADN y generadores de radicales libres tales como la bleomicina; y miméticos de nucleósidos (p. ej., 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentoestatina e hidroxiurea).

- Los agentes quimioterápicos que interrumpen la replicación celular incluyen: paclitaxel, docetaxel y análogos relacionados; vincristina, vinblastina y análogos relacionados; talidomida y análogos relacionados (p. ej., CC-5013 y CC-4047); inhibidores de proteínas tirosina-cinasa (p. ej., mesilato de imatinib y gefitinib); inhibidores de proteasomas (p. ej., bortezomib); inhibidores de NF-kappa B, incluidos los inhibidores de I kappa B cinasa; anticuerpos que se unen a proteínas sobreexpresadas en cánceres y de esta forma reducen la replicación celular (p. ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas que se sabe que se sobreexpresan, aumentan 45 o activan en cánceres, cuya inhibición reduce la replicación celular.

## EJEMPLOS

- Los ejemplos que se presentan a continuación se pretende que sean puramente ilustrativos y no se deben interpretar de ningún modo como limitantes. Aunque se hayan extremado las precauciones para garantizar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), se debe tener en cuenta que puede 50 haber algún error experimental o desviación. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la presión atmosférica o una presión próxima a esta. Todos los datos de MS se comprobaron con agilent 6120 agilent 1100. Todos los reactivos, excepto los intermedios, utilizados en esta invención se adquirieron de proveedores comerciales. Todos los nombres de los compuestos, excepto los reactivos, fueron generados con Chemdraw 8.0.

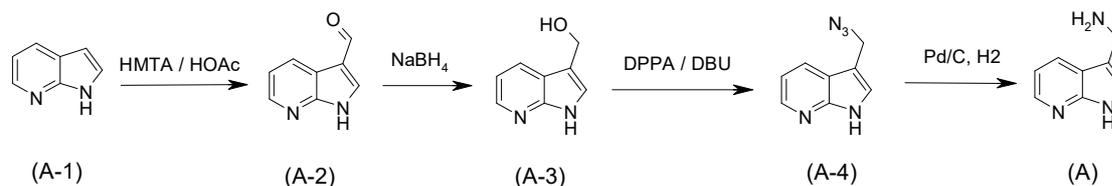
- 55 En los siguientes ejemplos, se utilizaron las siguientes abreviaturas:

AIBN	a,a'-azo-isobutironitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
	i-BuNO <sub>2</sub>	nitrito de isobutilo
	DCM	diclorometano
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DPPA	difenilfosforilazida
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DEA	<i>N, N</i> -dietilamina
10	ee	exceso enantiomérico
	Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	h	hora
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HMTA	hexametenotetramina
15	HOAc	ácido acético
	Reactivo de Lawesson	2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano
	mL	mililitro(s)
	min	minuto(s)
	MeOH	metanol
20	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	complejo de diclorometano y 1,1'-dis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II)
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
25	PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
	THF	tetrahidrofurano
	Ti( <i>i</i> -Opr) <sub>4</sub>	isopropóxido de titanio (IV)
	Xantphos	9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

30 **Síntesis de amina (NH<sub>2</sub>CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> en el Esquema I y II):**

**Intermedio A:**



**1H-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído (A-2)**

A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**A-1**) (7.23 g, 61.2 mmol) en ácido acético (20 mL) y agua (40 mL) se añadió HMTA (9.42 g, 67.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 h. Se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se recogió y se secó para obtener el compuesto del título (7.90 g) MS (m/z): 147 (M+1)<sup>+</sup>.

#### (1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metanol (**A-3**)

- 5 A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbaldehído (**A-2**) (5.0 g, 34.21 mmol) en EtOH (150 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (1.30 g, 34.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5.0 g). MS (m/z): 149 (M+1)<sup>+</sup>.

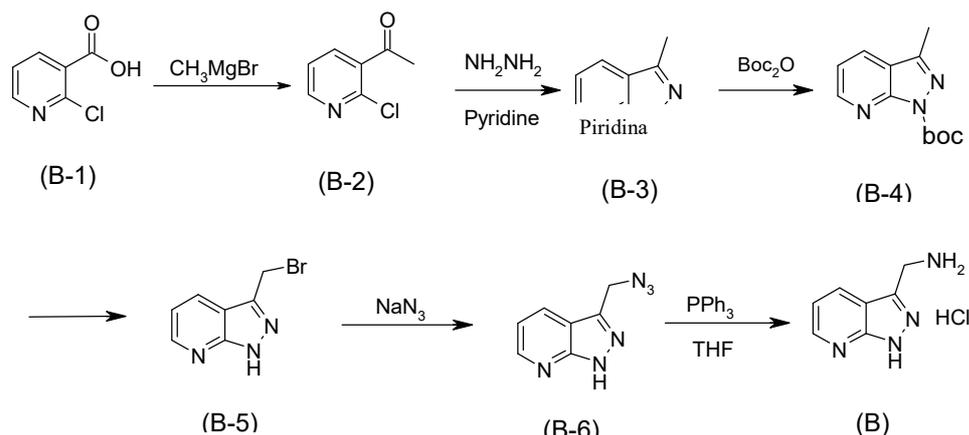
#### 3-(Azidometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**A-4**)

- 10 A una mezcla de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metanol (**A-3**) (1.0 g, 6.75 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadieron DPPA (3.71 g, 13.5 mmol) y DBU (0.821 g, 5.4 mmol) respectivamente. Se calentó a reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 6 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0.587 g). MS (m/z): 174 (M+1)<sup>+</sup>.

#### (1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metanamina (**A**)

- 15 A una mezcla de 3-(azidometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**A-4**) (1.50 g, 8.63 mmol) en EtOAc (150 mL) se añadió Pd/C al 10% (1.10 g). La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1.15 g).

#### Intermedio B:



20

#### 1-(2-Cloropiridin-3-il)etanona (**B-2**)

- 25 A una solución de ácido 2-cloronicotínico (**B-1**) (7.88 g, 50.0 mmol) en THF (100 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (42 mL, solución 3 M de éter etílico) gota a gota a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h y después a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió a hielo/agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el compuesto del título 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (**B-2**). MS (m/z): 156 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 3-Metil-1*H*-pirazolopirrolo[3,4-*b*]piridina (**B-3**)

- 30 Una solución de 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (**B-2**) (6 g, 38.6 mmol) e 15formaldeh (85%, 9.1 g, 154.4 mmol) en piridina (80 mL) se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua (80 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 134 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 3-Metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**B-4**)

- 35 A una solución de 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**B-3**) en EtOAc (300 mL) se añadieron (Boc)<sub>2</sub>O (16.4 g, 75 mmol), DMAP (610 mg, 5 mmol) y Et<sub>3</sub>N (10 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5.3 g, 45.5% en dos pasos). MS (m/z): 134.

**3-(Bromometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (B-5)**

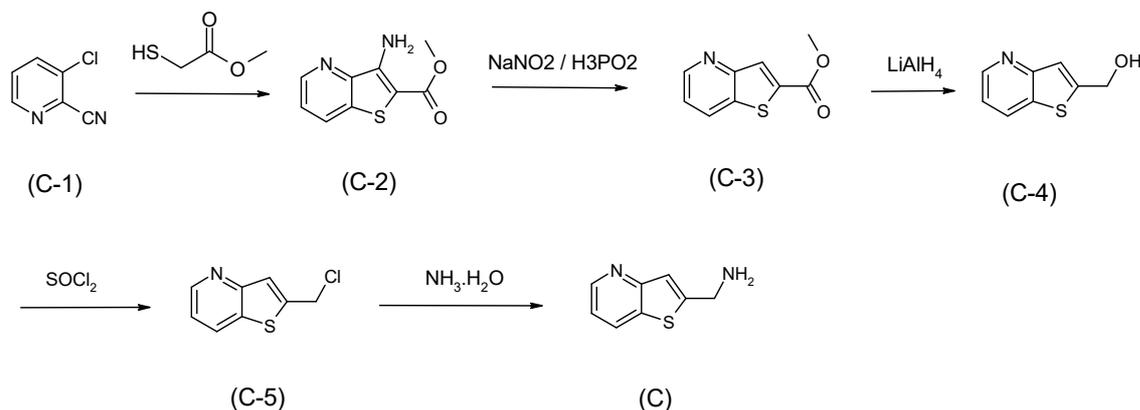
A una solución de 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**B-4**) (699 mg, 3 mmol) en CCl<sub>4</sub> (15 mL) se añadieron NBS (641 mg, 3.6 mmol) y AIBN (70 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche y después se filtró. El filtrado se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (m/z): 212 (M+1)<sup>+</sup>.

**3-(Azidometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (B-6)**

Una mezcla de 3-(bromometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**B-5**) y NaN<sub>3</sub> (390 mg, 6 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a 80 °C durante 1.5 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua (25 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo un sólido (152 mg, 29.1% en dos pasos).

**Cloruro de (1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)metanamonio (B)**

Una mezcla de 3-(azidometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**B-6**) (152 mg, 0.87 mmol), PPh<sub>3</sub> (465 mg, 1.74 mmol) y 1 mL de NH<sub>4</sub>OH en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La solución se trató con HCl 2M, lo cual produjo precipitados. Los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (121 mg). MS (m/z): 149 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio C:****3-Aminotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (C-2)**

A una mezcla de 3-cloropiridin-2-carbonitrilo (**C-1**) (1.01 g, 7.29 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.10 g, 7.96 mmol) en DMF (10 mL) y agua (1 mL) se añadió tioglicolato de metilo (0.709 mL, 7.93 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se desactivó con agua fría (70 mL) y se colocó sobre hielo para provocar la precipitación. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 209 (M+1)<sup>+</sup>.

**Tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (C-3)**

A una solución de 3-aminotieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (**C-2**) (930 mg, 4.47 mmol) en ácido hipofosforoso (35 mL) enfriada en un baño de hielo se añadió nitrito de sodio (620 mg, 8.98 mmol) en una cantidad mínima de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 3h en un baño de hielo y después el pH se ajustó a aproximadamente 7.0 con solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 194 (M+1)<sup>+</sup>.

**Tieno[3,2-b]piridin-2-ilmetanol (C-4)**

A una solución de tieno[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (**C-3**) (600 mg, 3.1 mmol) en 30 mL de THF anhidro a 0 °C se añadió LiAlH<sub>4</sub> (472 mg, 12.4 mmol) en THF anhidro (25 mL) gota a gota en 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió MeOH y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 166 (M+1)<sup>+</sup>.

**2-(Clorometil)tieno[3,2-b]piridina (C-5)**

A una solución de tieno[3,2-b]piridin-2-ilmetanol (**C-4**) (17 mg, 0.1 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se añadió SOCl<sub>2</sub> (120 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 184 (M+1)<sup>+</sup>.

**Tieno[3,2-*b*]piridin-2-ilmetanamina (C)**

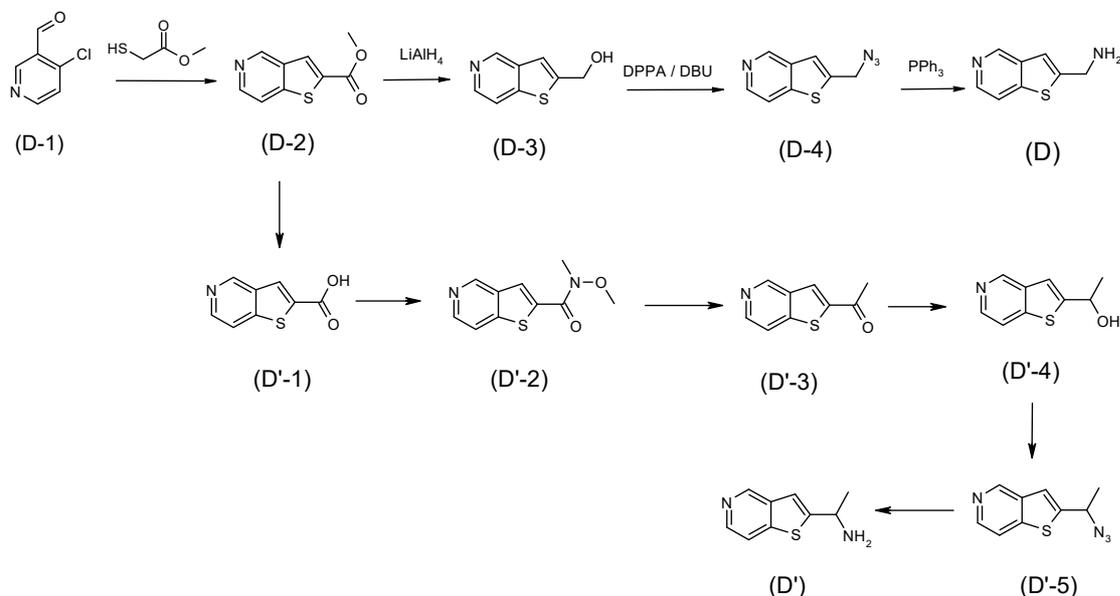
Se disolvió 2-(clorometil)tieno[3,2-*b*]piridina (**C-5**) (183 mg, 1 mmol) en NH<sub>3</sub>/metanol (7 N, 10 mL). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía. MS (m/z): 165 (M+1)<sup>+</sup>.

5 **Intermedios D y D':****Tieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxilato de metilo (D-2)**

A una solución de 4-cloropiridin-3-carboxaldehído (**D-1**) (1.4 g, 10 mmol) disuelto en DMF (10 mL) y agua (1 mL) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.66 g, 12 mmol) y tioglicolato de metilo (1.07 mL, 12 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante toda la noche y después se neutralizó con agua fría. El matraz se colocó sobre hielo para provocar la precipitación. El precipitado se recogió por filtración y se dejó secar al aire para obtener el compuesto del título (1.23 g). MS (m/z): 194 (M+1)<sup>+</sup>.

**Tieno[3,2-*c*]piridin-2-ilmetanol (D-3)**

A una solución de tieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxilato de metilo (**D-2**) (15 g, 77.6 mmol) en THF anhidro (250 mL) se añadió LiAlH<sub>4</sub> (4.42 g, 116.4 mmol) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 h, y después se desactivó añadiendo NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional (10.3 g).

**2-(Azidometil)tieno[3,2-*c*]piridina (D-4)**

A un matraz de fondo redondo secado al fuego que contenía tieno[3,2-*c*]piridin-2-ilmetanol (**D-3**) (3.2 g, 19.4 mmol) se añadió DPPA (8 g, 6.26 mL, 29.1 mmol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se enfrió hasta 0 °C, y a continuación se añadió DBU (4.43 g, 4 mL, 29.1 mmol) con una jeringa. La mezcla se dejó agitar a reflujo durante la noche. Después la reacción se repartió entre agua y éter etílico. La capa acuosa se extrajo con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía para obtener el producto (3.27 g). MS (m/z): 191 (M+1)<sup>+</sup>.

25 **Clorhidrato de tieno[3,2-*c*]piridin-2-ilmetanamina (D)**

A una solución de 2-(azidometil)tieno[3,2-*c*]piridina (**D-4**) (3 g, 15.8 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadió Ph<sub>3</sub>P (8.27 g, 31.5 mmol), seguido de NH<sub>4</sub>OH (2 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía para obtener el compuesto del título (2.5 g).

**Ácido tieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxílico (D'-1)**

A una solución de tieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxilato de metilo (**D-2**) (12 g, 62.1 mmol) en MeOH (150 mL) y H<sub>2</sub>O (15 mL) se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (5.2 g, 124.2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se acidificó con HCl acuoso 1 N. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se dejó secar al aire para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 179 (M)<sup>+</sup>.

**N-Metoxi-N-metiltieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxamida (D'-2)**

5 A una solución de ácido tieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxílico (**D'-1**) (11.5 g, 64.2 mmol) en DCM (200 mL) y DMF (50 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (19.5 g, 26.6 mL, 192.6 mmol) seguido de HATU (36.6 g, 96.3 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se trató con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (6.9 g, 70.6 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 223 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 1-(Tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)etanona (**D'-3**)

10 A una solución de *N*-metoxi-*N*-metiltieno[3,2-*c*]piridin-2-carboxamida (**D'-2**) (11.1 g, 50 mmol) en THF anhidro (150 mL) se añadió MeMgBr (3 M en éter etílico, 25 mL, 75 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo posteriormente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 178 (M+1)<sup>+</sup>.

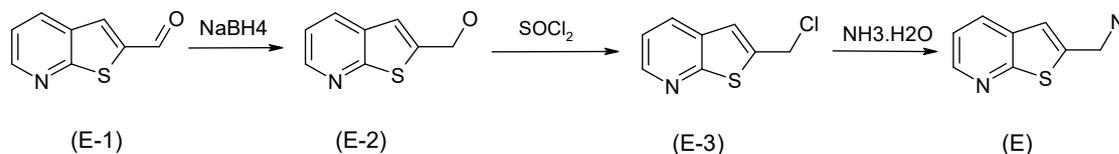
#### 1-(Tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)etanol (**D'-4**)

15 A una solución 1-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)etanona (**D'-3**) (3.5 g, 1 mmol) en THF anhidro (50 mL) se añadió LiAlH<sub>4</sub> (1.13 g, 1.5 mmol) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se concentró y después se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

#### 1-(Tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)etanamina (**D'**)

20 El **intermedio D'** se preparó a partir de 1-(tieno[3,2-*c*]piridin-2-il)etanol (**D'-4**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio A** a partir de **A-3**, tal como se describió anteriormente.

#### Intermedio E:



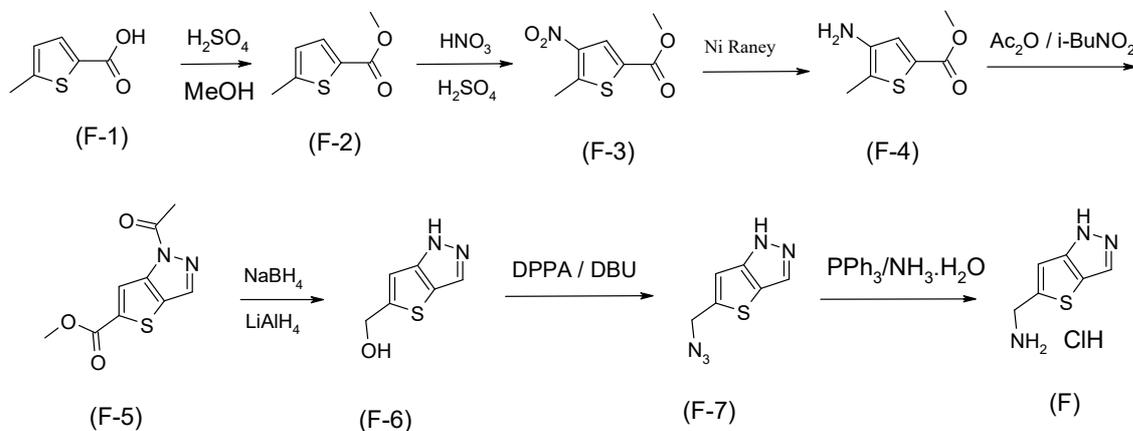
#### Tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilmetanol (**E-2**)

25 **E-2** se preparó a partir de tieno[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (**E-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio A-3** a partir de **A-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 166 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilmetanamina ®

El **intermedio E** se preparó a partir de tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilmetanol (**E-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio C** a partir de **C-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 165 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 30 Intermedio F:



#### 5-Metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-2**)

5 A una solución de ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (**F-1**) (14.0 g, 0.1 mol) en MeOH (250 mL) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 60 h. Se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió acetato de etilo para diluir la mezcla de reacción. A continuación la solución orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (13.4 g).

#### 5-Metil-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-3**)

10 Una solución de HNO<sub>3</sub> concentrado (7.2 mL, 111.5 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (20 mL) se añadió gota a gota a la solución de 5-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-2**) (13.4 g, 86.0 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se vertió sobre hielo-agua. El precipitado se filtró y se lavó con agua. Se obtuvo un sólido como producto (14.8 g).

#### 4-Amino-5-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-4**)

15 A una solución de 5-metil-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-3**) (14.8 g, 73.6 mmol) en MeOH/THF (1:1, 300 mL) se añadió Ni Raney. La mezcla de reacción se desgasificó y se introdujo hidrógeno 3 veces, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 36 h bajo 1 atmósfera de hidrógeno. Se filtró el Ni Raney y el filtrado se concentró. El residuo se trató con HCl acuoso (1 N, 150 mL) y se filtró. El filtrado se trató con NaOH acuoso (1 N) para ajustar el pH hasta aproximadamente 8-9. A continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título (8.1 g).

#### 1-Acetil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**F-5**)

20 A una solución de 4-amino-5-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (**F-4**) (5.1 g, 30 mmol) en tolueno (120 mL) se añadieron anhídrido acético (16.0 g, 0.12 mol) y acetato de potasio (1.5 g, 15.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se trató con nitrito de isobutilo (10.5 g, 90.0 mmol) y a continuación se agitó a 100 °C durante toda la noche. Se añadió agua y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con Pet/EtOAc=10/1 para obtener el compuesto del título (5.3 g) como producto.

#### (1*H*-Tieno[3,2-*c*]pirazol-5-il)metanol (**F-6**)

30 A una solución de 1-acetil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**F-5**) (4.5 g, 20.0 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (836 mg, 22.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en THF anhidro (80 mL) y a continuación se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1.5 g, 40.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl gota a gota para detener la reacción. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2.9 g).

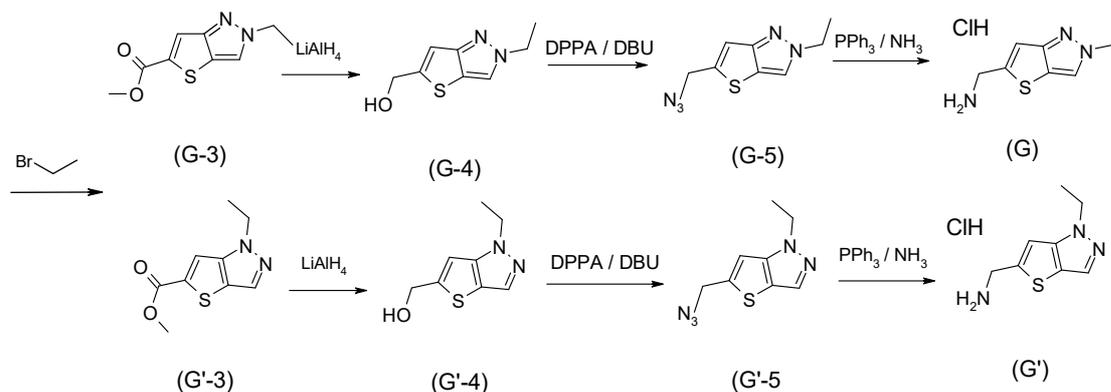
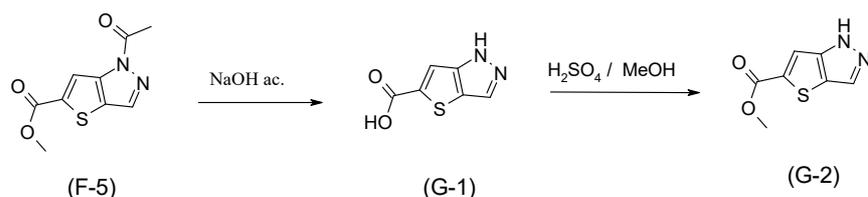
#### Cloruro de (1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-il)metanaminio (**F**)

35 El **intermedio F** se preparó a partir de (1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-il)metanol (**F-6**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**, tal como se describió anteriormente.

#### Intermedio **G** y **G'**:

#### Ácido 1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxílico (**G-1**)

40 A una solución de 1-acetil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**F-5**) (4.9 g, 21.8 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió una solución acuosa de KOH (6 N, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, posteriormente, se concentró al vacío. Se añadió HCl acuoso (6 N) para ajustar el pH hasta 5-6. Los precipitados se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (3.0 g).



#### 1H-Tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (G-2)

A una solución de ácido 1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxílico (**G-1**) (3.0 g, 17.9 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 60 h. Se eliminó el disolvente al vacío.  
5 Se añadió acetato de etilo para diluir la mezcla. La mezcla se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2.4 g).

#### 2-Etil-2*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (G-3) y 1-etil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (G'-3)

A una solución de 1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**G-2**) (760 mg, 4.2 mmol) en DMF (4 mL) se añadieron bromoetano (915 mg, 8.3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.7 g, 12.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h en un tubo sellado. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener dos productos:

2-Etil-2*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (351 mg) (**G-3**). MS (m/z): 211 (M+1)<sup>+</sup>.

1-Etil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (272 mg) (**G'-3**). MS (m/z): 211 (M+1)<sup>+</sup>.

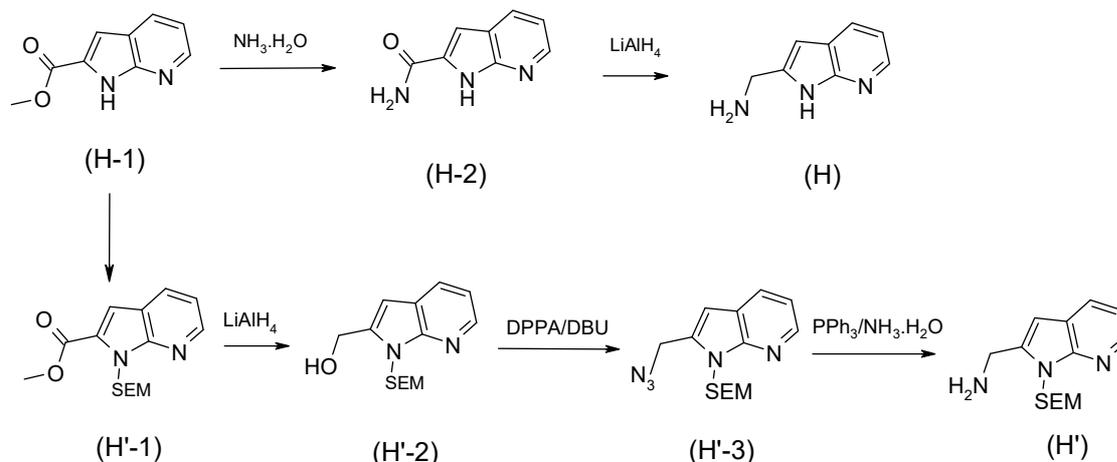
#### 15 Cloruro de (2-etil-2*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-il)metanaminio (G)

El **intermedio G** se preparó a partir de 2-etil-2*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**G-3**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 182 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Cloruro de (1-etil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-il)metanamina (G')

20 El **intermedio G'** se preparó a partir de 1-etil-1*H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxilato de metilo (**G'-3**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 182 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio H y H'**:

**1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (H-2)**

A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (**H-1**) (880 mg, 5.0 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (6 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (805 mg) como un sólido amarillo, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 162 (M+1)<sup>+</sup>.

**(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanamina (H)**

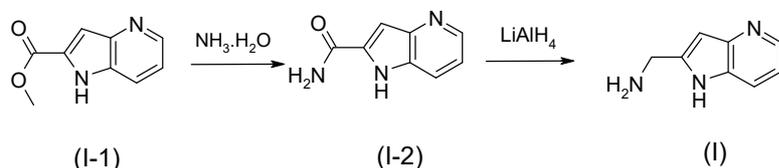
A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxamida (**H-2**) (805 mg, 5.0 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C bajo 1 atm de N<sub>2</sub> se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (570 mg, 15 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. A continuación la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se concentró y después se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (720 mg). MS (m/z): 148 (M+1)<sup>+</sup>.

**1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (H'-1)**

A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (**H-1**) (528 mg, 3 mmol) en THF anhidro (5 mL) a 0 °C se añadió NaH (240 mg, 6 mmol). La reacción se agitó durante 0.5 h con atmósfera de N<sub>2</sub> y a continuación se añadió gota a gota SEMCl (526 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió H<sub>2</sub>O para detener la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (750 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación. MS (m/z): 307 (M+1)<sup>+</sup>.

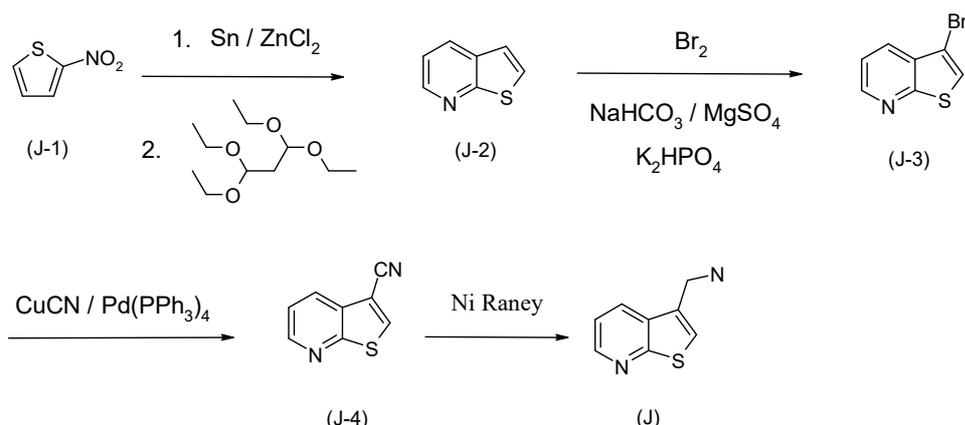
**(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanamina (H')**

El **intermedio H'** se preparó a partir de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (**H'-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 278 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio I:****(1H-Pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanamina (I)**

El **intermedio I** se preparó a partir de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (**I-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio H**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 148 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio J:**



### Tieno[2,3-*b*]piridina (J-2)

5 A una solución vigorosamente agitada de 2-nitrotiofeno (**J-1**) (13 g, 0.1 mol) y ácido clorhídrico concentrado (195 mL) se añadió estaño (25 g) a 0 °C. Después de que se disolviera la mayor parte del estaño, se añadieron EtOH (70 mL) y ZnCl<sub>2</sub> anhidro (6 g). La mezcla se calentó hasta 85 °C y a continuación se trató con bis(acetal dietílico) de malonaldehído (17.2 g, 0.078 mol) en EtOH (30 mL). La reacción resultante se mantuvo a 85 °C durante 1 h, a continuación se vertió sobre hielo (100 g), se basificó con NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM (75 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 135 (M)<sup>+</sup>.

### 10 3-Bromotieno[2,3-*b*]piridina (J-3)

15 Se añadió bromo (2.08 g, 13 mmol) gota a gota a una mezcla de tieno[2,3-*b*]piridina (**J-2**) (1.35 g, 10 mmol), monohidrogenoortofosfato de dipotasio (940 mg, 5.4 mmol), bicarbonato de sodio (840 mg, 10 mmol) y sulfato de magnesio (2.0 g, 16.7 mmol) en cloroformo (40 mL) que se había agitado a reflujo durante 16 h; la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 24 h, a continuación se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía. MS (m/z): 214 (M+1)<sup>+</sup>.

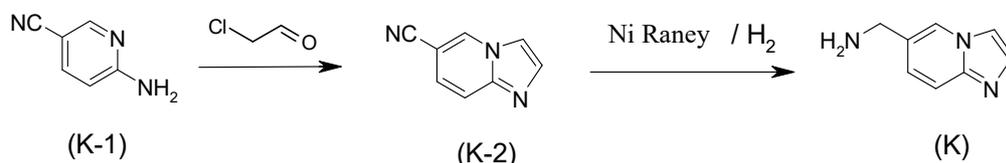
### Tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (J-4)

20 A una solución agitada de 3-bromotieno[2,3-*b*]piridina (**J-3**) (107 mg, 0.5 mmol) y CuCN (60 mg, 0.67 mmol) en DMF anhidra (4 mL) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 mg, 0.05 mmol). La reacción se desgaseó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 5 h. A continuación, la mezcla enfriada se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 161 (M+1)<sup>+</sup>.

### Tieno[2,3-*b*]piridin-3-ilmetanamina (J)

25 A una solución de tieno[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo (**J-4**) (320 mg, 2 mmol) en NH<sub>3</sub>·EtOH (25 mL) se añadió Ni/Raney (aproximadamente 300 mg). La reacción se desgaseó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación. MS (m/z): 165 (M+1)<sup>+</sup>.

### Intermedio K:

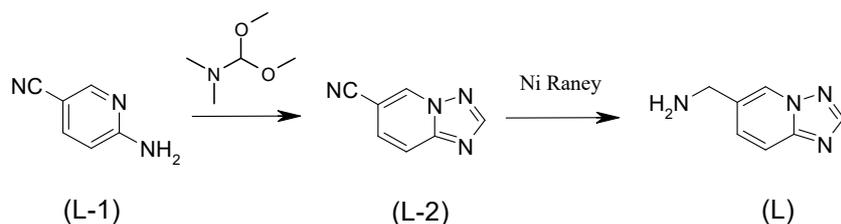


### H-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo (K-2)

30 A una solución de 6-aminonicotinonitrilo (**K-1**) (4.0 g, 33.6 mmol) en EtOH anhidro (160 mL) se añadió 2-cloroacetaldehído (al 40% en H<sub>2</sub>O, 27.5 mL, 168 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en agua y se ajustó hasta un pH > 7 con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado se separó y se secó para obtener el compuesto del título (4.80 g).

### (H-Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)metanamina (K)

35 El intermedio K se preparó a partir de H-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonitrilo (**K-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del intermedio J a partir de J-4, tal como se describió anteriormente.

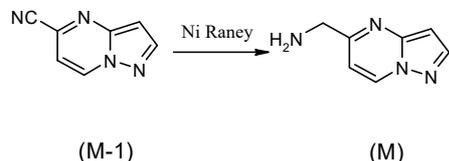
**Intermedio L:****[1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo (L-2)**

5 A una solución agitada de 6-aminonicotinonitrilo (**L-1**) (8.7 g, 73 mmol) en DMF (35 mL) se añadió el acetal dimetílico de la *N,N*-dimetilformamida (35 mL, 294 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida para obtener el intermedio deseado *N*-(5-cianopiridin-2-il)-*N,N*-dimetilformamida.

10 A una solución agitada y enfriada con hielo del producto anterior en metanol (200 mL) y piridina (11.5 mL, 143 mmol) se añadió el ácido hidroxilamin-O-sulfónico (11.3 g, 100 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. A continuación, se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (5.5 g). MS (m/z): 145 (M+1)<sup>+</sup>.

**[1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetanamina (L)**

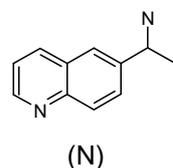
El intermedio **L** se preparó a partir de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbonitrilo (**L-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del intermedio **J** a partir de **J-4**, tal como se describió anteriormente.

**Intermedio M:**

20

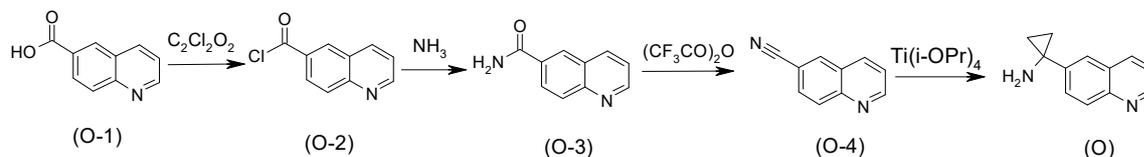
**Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilmetanamina (M)**

El intermedio **M** se preparó a partir de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonitrilo (**M-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del intermedio **J** a partir de **J-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 149 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio N:**

25

El intermedio **N** se preparó a partir del ácido quinolin-6-carboxílico según se describe en *US2007/0265272*.

**Intermedio O:****Cloruro de quinolin-6-carbonilo (O-2)**

30 A una mezcla del ácido quinolin-6-carboxílico (**O-1**) (2.0 g, 11.5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) se añadieron 3 gotas de

DMF a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (7.3 g, 57.5 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró para obtener el compuesto del título (2.2 g).

#### Quinolin-6-carboxamida (O-3)

- 5 A una solución de cloruro de quinolin-6-carbonilo (**O-2**) (2.2 g, 10.5 mmol) en THF (100 mL) se añadió amoníaco (5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró y se lavó con agua (15 mL) para obtener el compuesto del título (1.5 g). MS (m/z): 173 (M+1)<sup>+</sup>.

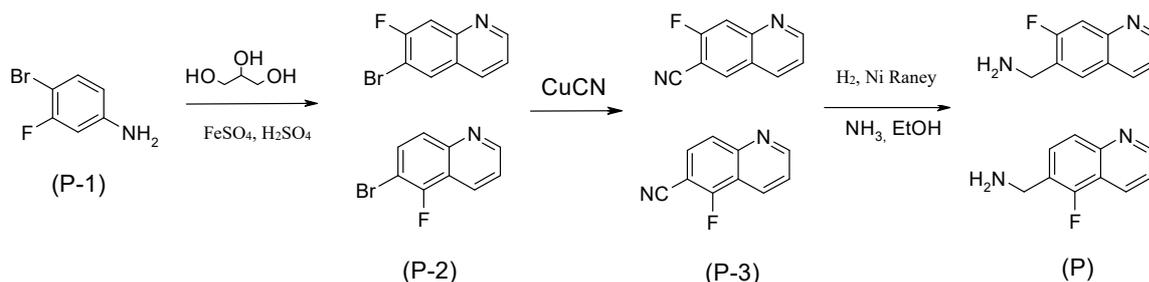
#### Quinolin-6-carbonitrilo (O-4)

- 10 A una mezcla de quinolin-6-carboxamida (**O-3**) (1.2 g, 7.2 mmol) y trietilamina (2.2 g, 21.8 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (1.9 g, 8.9 mmol). La reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y a continuación se detuvo con agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título deseado (1.0 g). MS (m/z): 154 (M)<sup>+</sup>.

#### 1-(Quinolin-6-il)ciclopropanamina (O)

- 15 Se añadió bromuro de etilmagnesio (7.7 mmol, 3 M en éter etílico) a una solución de quinolin-6-carbonitrilo (**O-4**) (540 mg, 3.5 mmol) y Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (3.9 mmol, 1.16 mL) en Et<sub>2</sub>O (15 mL) a -70 °C. La solución amarilla resultante se agitó durante 10 min, se calentó hasta temperatura ambiente en 1.5 h y a continuación se trató con BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (7 mmol, 0.88 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. A continuación, se añadieron HCl acuoso 1 N (11 mL) y éter etílico (40 mL) y después se añadió NaOH (ac. al 10%, 30 mL). La mezcla se extrajo con éter etílico. Las capas combinadas de 240 mL de éter etílico se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título crudo, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 185 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Intermedio P:



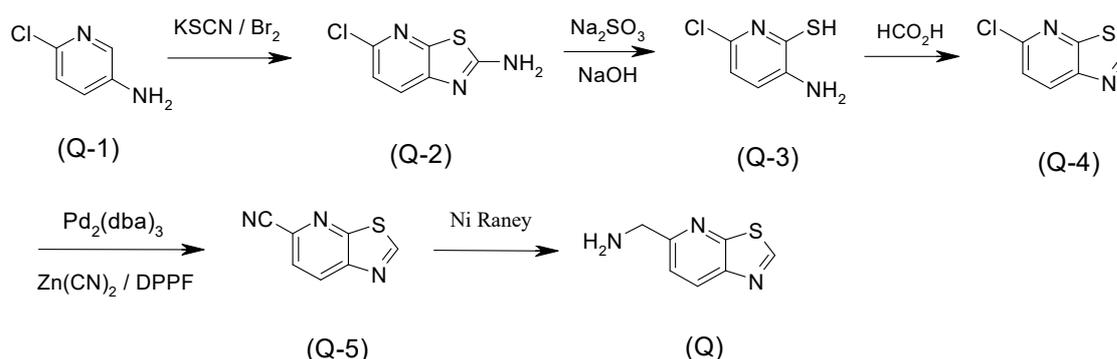
#### 6-Bromo-7-fluoroquinolina y 6-bromo-5-fluoroquinolina (P-2)

- 25 Una mezcla de 4-bromo-3-fluoroanilina (**P-1**) (5.7 g, 30 mmol), propano-1,2,3-triol (11.04 g, 120 mmol), FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1.92 g, 6.9 mmol) y nitrobenceno (2.22 g, 18 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, a continuación se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (9.7 g, 9.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 7 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre agua, se basificó con NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O hasta un pH de aproximadamente 8 y se extrajo con DCM. La capa orgánica concentrada se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con Pet/EtOAc=15/1) para obtener la mezcla del compuesto del título. 6.78 g. MS (m/z): 226 (M+1)<sup>+</sup>.

- 30 **(7-Fluoroquinolin-6-il)metanamina y (5-fluoroquinolin-6-il)metanamina (P)**

Estos compuestos se prepararon a partir de 6-bromo-7-fluoroquinolina y 6-bromo-5-fluoroquinolina (**P-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio J** a partir de **J-3**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 177 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Intermedio Q:



### 5-Clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-amina (Q-2)

5 A ácido acético glacial (125 mL) enfriado previamente hasta 5 °C, se añadieron tiocianato de potasio (93 g, 961 mmol) y 6-cloropiridin-3-amina (**Q-1**) (15 g, 117 mmol). La mezcla se colocó en una mezcla congelada de hielo y sal y se agitó, a la vez que se añadían 10 mL de bromo en ácido acético glacial (30 mL) con un embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura nunca subiera por encima de 0 °C. Después de añadir todo el bromo, la solución se agitó durante 2 h más a 0 °C y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (60 mL) rápidamente y la suspensión mantenida a 90 °C se filtró en caliente. La masa naranja retenida en el filtro se colocó en el recipiente de reacción. Se añadió ácido acético glacial (60 mL) al recipiente. La mezcla del recipiente se mantuvo a 85 °C y se volvió a filtrar en caliente. Los filtrados combinados se enfriaron y se neutralizaron con una solución concentrada de amoníaco hasta obtener un pH de 6. Se separó un precipitado como el compuesto del título (19 g). MS (m/z): 186 (M+1)<sup>+</sup>.

### 3-Amino-6-cloropiridin-2-tiol (Q-3)

15 Se calentó a reflujo 5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridin-2-amina (**Q-2**) (19 g, 103 mmol) que contenía sulfito de sodio (2 g) en una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% (150 mL) durante toda la noche. Los sólidos se disolvieron completamente después de 1 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se neutralizó con ácido fórmico. Se separó un precipitado por filtración como el compuesto del título (16.4 g).

### 5-Clorotiazolo[5,4-*b*]piridina (Q-4)

20 Se calentó a reflujo 3-amino-6-cloropiridin-2-tiol (**Q-3**) (16.4 g, 103 mmol) en ácido fórmico (80 mL) a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con amoníaco concentrado hasta obtener un pH de 7. Se separó un precipitado por filtración como el compuesto del título (14.5 g). MS (m/z): 171 (M+1)<sup>+</sup>.

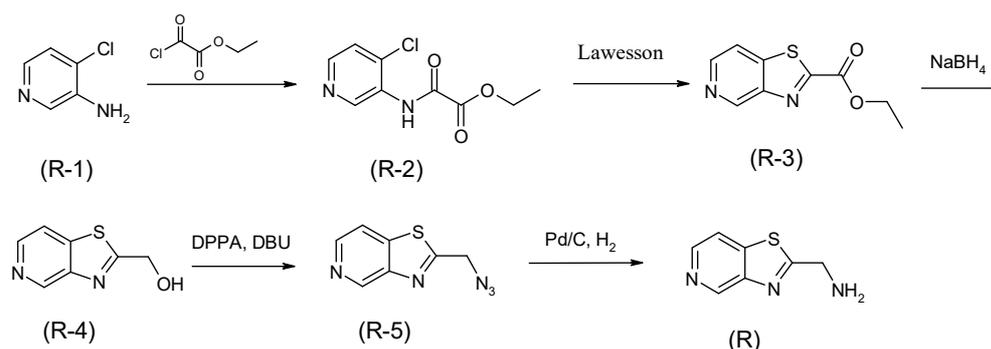
### Tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo (Q-5)

25 A un vial de 8 mL con tapón de rosca equipado con una barra agitadora magnética, se añadieron 5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridina (**Q-4**) (460 mg, 2.7 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (316 mg, 2.7 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (123 mg, 0.13 mmol), DPPF (150 mg, 0.27 mmol) y DMF (5 mL, húmeda, que contenía un 1% de H<sub>2</sub>O). Se hizo pasar una corriente de nitrógeno por el vial y a continuación este se selló con el tapón de rosca. La mezcla se agitó a 120 °C durante toda la noche y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (151 mg).

### Tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-ilmetanamina (Q)

30 El **intermedio Q** se preparó a partir de tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo (**Q-5**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio J** a partir de **J-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 166 (M+1)<sup>+</sup>.

### Intermedio R:



**2-(4-Cloropiridin-3-ilamino)-2-oxoacetato de etilo (R-2)**

A una solución de 4-cloropiridin-3-amina (**R-1**) (5 g, 38.9 mmol) en THF (100 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (4.72 g, 6.5 mL, 46.7 mmol) y a continuación 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (5.84 g, 4.78 mL, 42.8 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 229 (M+1)<sup>+</sup>.

**Tiazolo[4,5-c]piridin-2-carboxilato de etilo (R-3)**

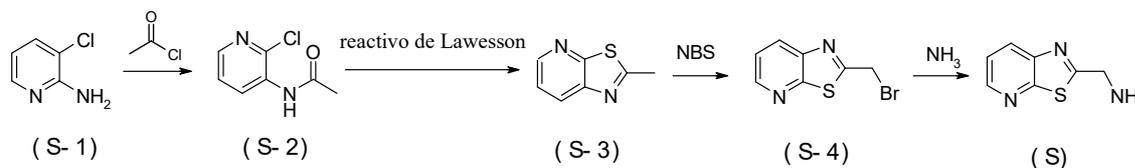
Una solución de 2-(4-cloropiridin-3-ilamino)-2-oxoacetato de etilo (**R-2**) (8 g, 35 mmol) y reactivo de Lawesson (8.5 g, 21 mmol) en tolueno (100 mL) se calentó a reflujo durante 2 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 209 (M+1)<sup>+</sup>.

**Tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetanol (R-4)**

A una solución de tiazolo[4,5-c]piridin-2-carboxilato de etilo (**R-3**) (5 g, 24 mmol) en etanol (100 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (0.9 g, 24 mmol) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 167 (M+1)<sup>+</sup>.

**Tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetanamina ®**

El **intermedio R** se preparó a partir de tiazolo[4,5-c]piridin-5-ilmetanol (**R-4**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio A** a partir de **A-3**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 165 (M)<sup>+</sup>.

**Intermedio S:****N-(2-Cloropiridin-3-il)acetamida (S-2)**

A una mezcla de 3-cloropiridin-2-amina (**S-1**) (12.8 g, 100 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3 mL) en DCM anhidro (50 mL) se añadió cloruro de acetilo (8 mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se ajustó el pH hasta aproximadamente 7 con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (17.1 g). MS (m/z): 171,6 (M+1)<sup>+</sup>.

**2-Metiltiazolo[5,4-b]piridina (S-3)**

El **intermedio S-3** se preparó a partir de N-(2-cloropiridin-3-il)acetamida (**S-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio R-3** a partir de **R-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 151,6 (M+1)<sup>+</sup>.

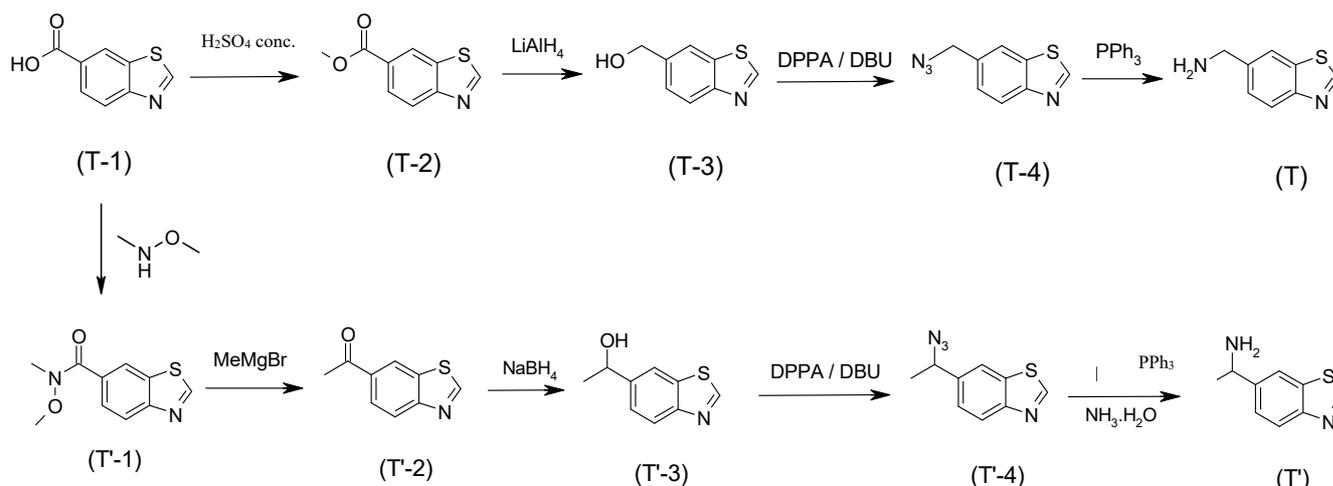
**2-(Bromometil)tiazolo[5,4-b]piridina (S-4)**

El **intermedio S-4** se preparó a partir de 2-metiltiazolo[5,4-b]piridina (**S-3**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio B-5** a partir de **B-4**, tal como se describió anteriormente.

**Tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilmetanamina (S)**

El **intermedio S** se preparó a partir de 2-(bromometil)tiazolo[5,4-b]piridina (**S-4**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio C** a partir de **C-5**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 166 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio T y T':**



#### Benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (T-2)

El **intermedio T2** se preparó a partir del ácido 27orma[d]tiazol-6-carboxílico (**T-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio F-2** a partir de **F-1**, tal como se describió anteriormente.

#### 5 Benzo[d]tiazol-6-ilmetanamina (T)

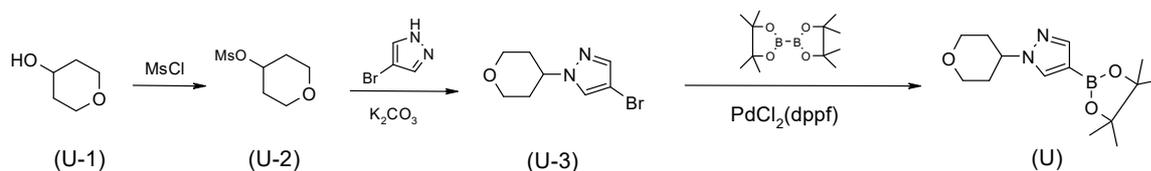
El **intermedio T** se preparó a partir de 27orma[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (**T-2**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-2**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 165 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 1-(Benzo[d]tiazol-6-il)etanamina (T')

10 El **intermedio T'** se preparó a partir del ácido 27orma[d]tiazol-6-carboxílico (**T-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D<sup>3</sup>-5** a partir de **D<sup>3</sup>-1**, tal como se describió anteriormente, y del **intermedio D** a partir de **D-4**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 179 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Síntesis de intermedios de tipo éster o ácido borónico:

##### Intermedio U



#### 15 Metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (U-2)

A una mezcla de tetrahidro-2H-piran-4-ol (**U-1**) (1.02 g, 10 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1 mL) en DCM anhidro (20 mL) se añadió MsCl (2 mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (1.8 g).

#### 4-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (U-3)

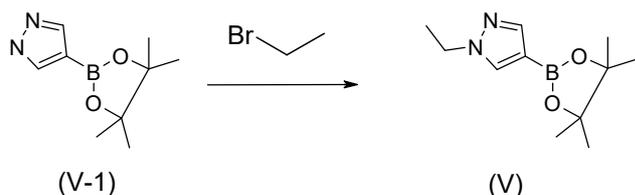
20 La mezcla de metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (**U-2**) (1.8 g, 10 mmol), 4-bromo-1H-pirazol (1.46 g, 10 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 g, 10 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche y a continuación se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (861 mg). MS (m/z): 231 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (U)

25 A una mezcla de 4-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (**U-3**) (1.13 g, 4.48 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (861 mg, 3.73 mmol) y KOAc (12.43 g, 12.68 mmol) en DMSO (5 mL) se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (172 mg, 0.21 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (170 mg). MS (m/z): 279 (M+1)<sup>+</sup>.

30

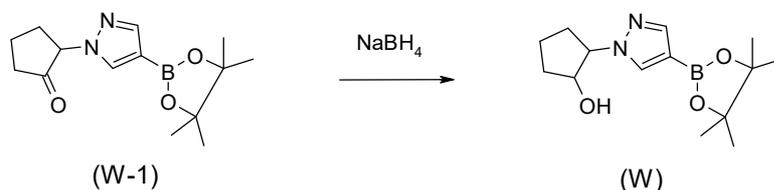
#### Intermedio V



#### 1-Etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (V)

5 A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**V-1**) (3 g, 15 mmol) en DMF (6 mL) se añadieron bromoetano (3.24 g, 30 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.26 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante toda la noche, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se separó, a continuación se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (3.40 g). MS (m/z): 223 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Intermedio W



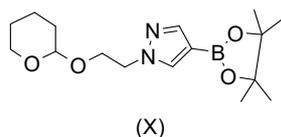
#### 10 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona (W-1)

El **intermedio W-1** se preparó a partir de 2-clorociclopentanona (1.06 g, 9 mmol) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio (V)**, tal como se describió anteriormente. MS (m/z): 277 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanol (W)

15 A una solución de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopentanona (**W-1**) (550 mg, 2 mmol) en metanol (5 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (150 mg, 4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (200 mg). MS (m/z): 279 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Intermedio X



20 Este intermedio se preparó a partir de 4-bromo-1H-pirazol según se describe en *US2007/0265272*.

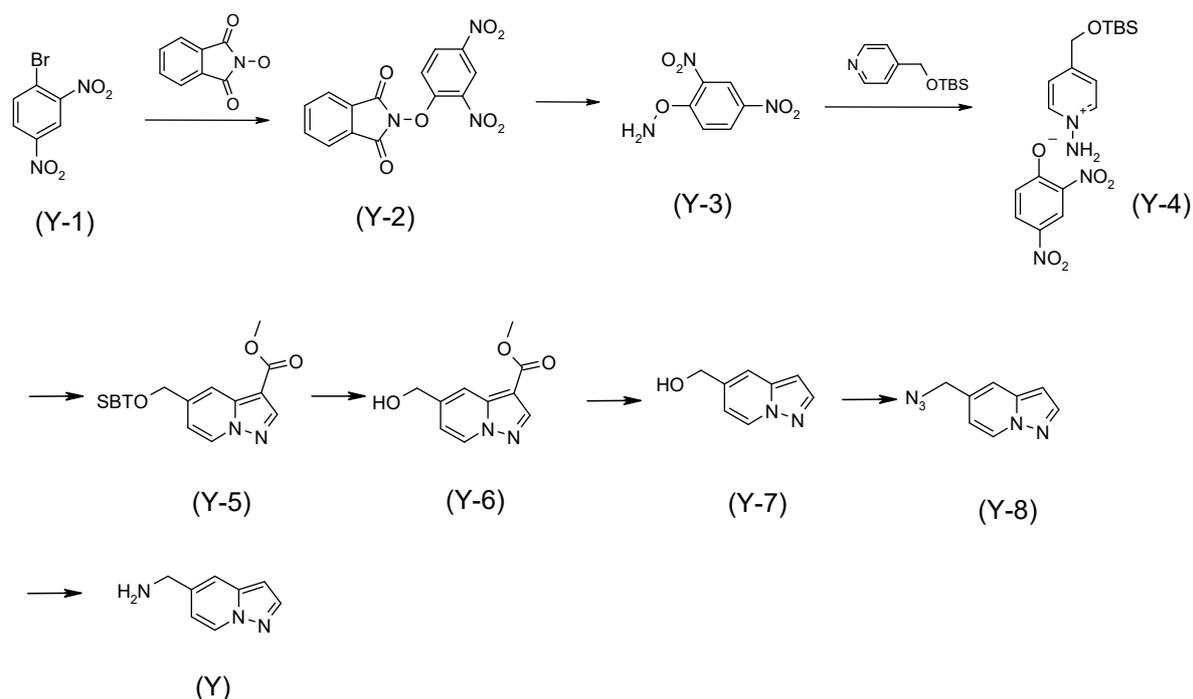
**Otros ésteres o ácidos borónicos pirazólicos se prepararon de acuerdo con los procedimientos de los intermedios (U-X)**

#### Intermedio Y:

#### 2-(2,4-Dinitrofenoxi)isoindolin-1,3-diona (Y-2)

25 A una suspensión de 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (20.0 g, 0.12 mol) en acetona (400 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (14.9 g, 0.15 mol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió una solución homogénea y a continuación se añadió 1-bromo-2,4-dinitrobenzenu **Y-1** (30.2 g, 0.12 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se vertió sobre hielo-agua, el precipitado resultante se filtró, se lavó tres veces con MeOH frío y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (38.1 g).

30



### 2-(2,4-Dinitrofenil)hidroxilamina (Y-3)

A una solución de 2-(2,4-dinitrofenoxi)isoindolin-1,3-diona **Y-2** (20.0 g, 60.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) se añadió una solución de 29ormaldeh hidratada (10.0 mL, 85%, 177 mmol) en MeOH (60 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 h y a continuación se trató con HCl acuoso frío (1 N, 400 mL). La mezcla resultante se filtró rápidamente y se lavó con MeCN. El filtrado se transfirió a un embudo. Se separó la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y a continuación se concentraron para obtener el compuesto del título (7.9 g). MS (m/z): 183 (M-16)<sup>-</sup>.

### 2,4-Dinitrofenolato de 1-amino-4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridinio (Y-4)

A una solución de piridin-4-ilmetanol (21.8 g, 0.20 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) se añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (30.0 g, 0.30 mmol) y TBSCl (45.0 g, 0.30 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se detuvo con agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridina.

Una mezcla de 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridina (8.9 g, 39.7 mmol) y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina **Y-3** (7.9 g, 39.7 mmol) en MeCN (27 mL) se agitó a 40 °C durante 24 h y a continuación se concentró para obtener el compuesto del título (17.1 g), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 239 (M-183)<sup>+</sup>.

### 5-((*tert*-Butildimetilsililoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (Y-5)

A una solución de 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridinio **Y-4** (13.4 g, 31.6 mmol) en DMF (60 mL) se añadieron propiolato de metilo (2.7 g, 31.6 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.5 g, 47.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se trató con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (2.9 g). MS (m/z): 321 (M+1)<sup>+</sup>.

### 5-(Hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (Y-6)

A una solución de 5-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo **Y-5** (2.9 g, 9.1 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añadió TBAF (3.5 g, 13.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se trató con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener el compuesto del título (1.9 g).

### Pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetanol (Y-7)

Una suspensión de 5-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo **Y-6** (1.9 g, 9.1 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 40% se agitó a 80 °C durante 24 h, a continuación se neutralizó con NaOH 3N hasta obtener un pH = 7-8. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con

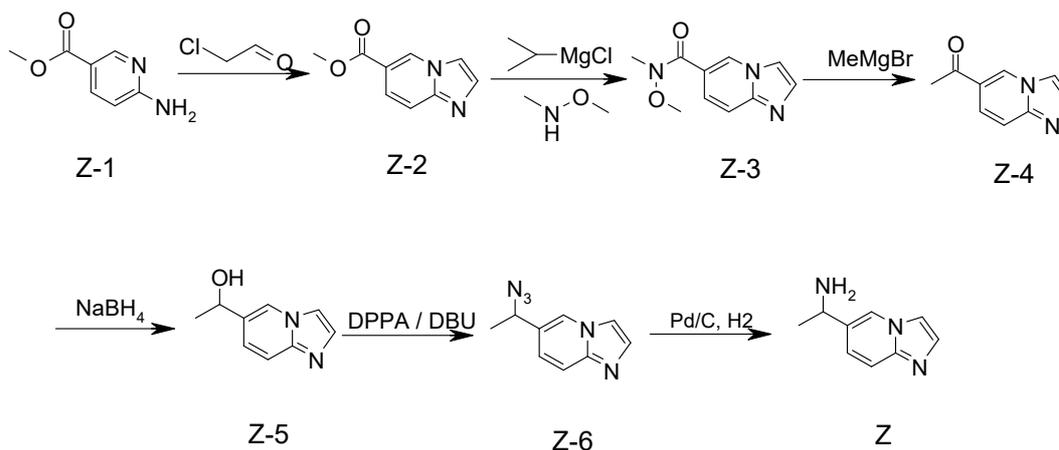
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1.1 g). MS (m/z): 149 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Intermedio (Y)

- 5 El **intermedio Y** se preparó a partir de pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetanol (**Y-7**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**.

#### Intermedio Z

##### *H*-Imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (**Z-2**)

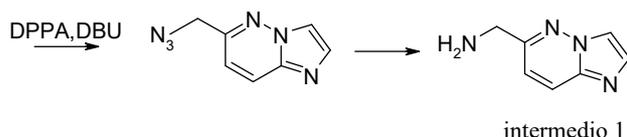
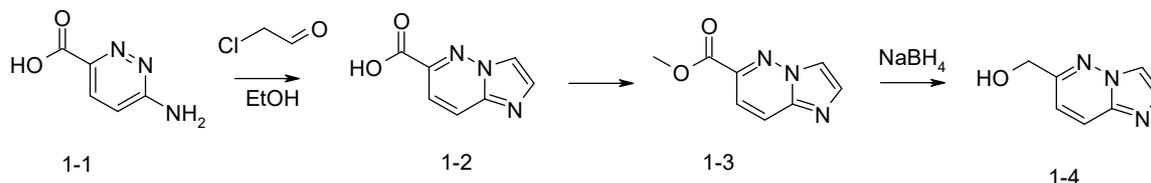


- 10 A una solución de **Z-1** (9.0 g, 59.21 mmol) en EtOH anhidro (160 mL) se añadió cloroacetaldehído (al 40% en H<sub>2</sub>O, 48.6 mL, 296 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó hasta obtener un pH > 7 con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (6.60 g). MS (m/z): 177 (M+1)<sup>+</sup>.

##### *N*-Metoxi-*N*-metil-*H*-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (**Z-3**)

- 15 A una mezcla de **Z-2** (5.0 g, 28.4 mmol) y *N*-metoximetanamina (5.54 g, 56.8 mmol) en THF anhidro (50 mL) a -20 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió cloruro de isopropilmagnesio (56.8 mL, 113.6 mmol) en 30 min. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 30 min, a continuación se detuvo con una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 20% y se extrajo con EtOAc (50 mL ×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (3.0 g). MS (m/z): 206 (M+1)<sup>+</sup>.
- 20 **1-(*H*-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etanamina (**Z**)**

Se preparó a partir del compuesto **Z-3** siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio D'** a partir de **D'-2**.

**Intermedio 1****Ácido****imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxílico (1-2)**

5 A una mezcla del ácido 6-aminopiridazin-3-carboxílico (**1-1**) (1.39 g, 10 mmol) en etanol en un recipiente sellado, se añadió 2-cloroacetaldehído (4 mL, acuoso al 40%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación se calentó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró para obtener el compuesto del título (1.63 g). MS (m/z): 164 (M+1)<sup>+</sup>.

**Imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (1-3)**

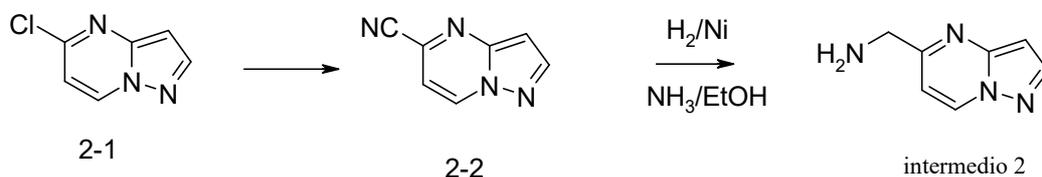
10 A una mezcla del ácido imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxílico (**1-2**) (1.63 g, 10 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (15 mL) se añadieron 10 gotas de DMF a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, esta se concentró y el sólido resultante se disolvió en metanol, se agitó durante un tiempo y a continuación se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta obtener un pH de 7. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (891 mg). MS (m/z): 178 (M+1)<sup>+</sup>.

**Imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilmetanol (1-4)**

15 A una solución de imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (**1-3**) (891 mg, 5.03 mmol) en etanol (25 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (420 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (630 mg). MS (m/z): 150 (M+1)<sup>+</sup>.

**Imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilmetanamina (Intermedio 1)**

20 El **intermedio 1** se preparó a partir de imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilmetanol (**1-4**) siguiendo procedimientos similares al procedimiento del **intermedio D** a partir de **D-3**. MS (m/z): 149 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio 2****Pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (2-2)**

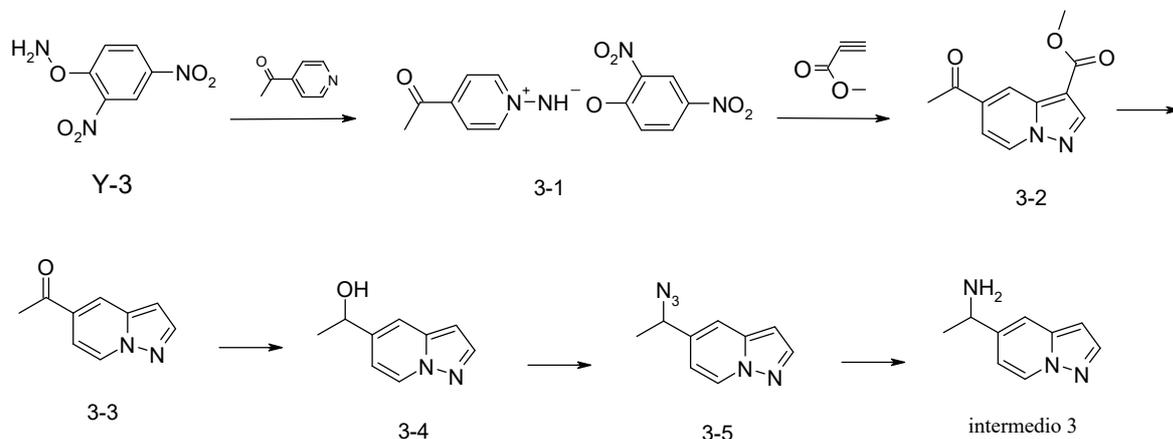
25 A una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (**2-1**) (1.0 g, 6.45 mmol) y Zn(CN)<sub>2</sub> (770 mg, 6.58 mmol) en DMF anhidra (20 mL) purgada con N<sub>2</sub>, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (400 mg, 3.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante toda la noche. Después de enfriar la solución hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (620 mg).

**Pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilmetanamina (Intermedio 2)**

30 A una solución de pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (**2-2**) (620 mg, 4.31 mmol) en NH<sub>3</sub> en MeOH (5 mL) se añadió Ni Raney (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de H<sub>2</sub>. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título (600 mg). MS (m/z): 149 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio 3****(3-1)**

A una solución de 1-(piridin-4-il)etanon (100 mg, 0.82 mmol) disuelta en CH<sub>3</sub>CN (3 mL) se añadió **Y-3** (180 mg, 0.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó a 40 °C durante 24 h. Se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional (225 mg).

**5-Acetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (3-2)**

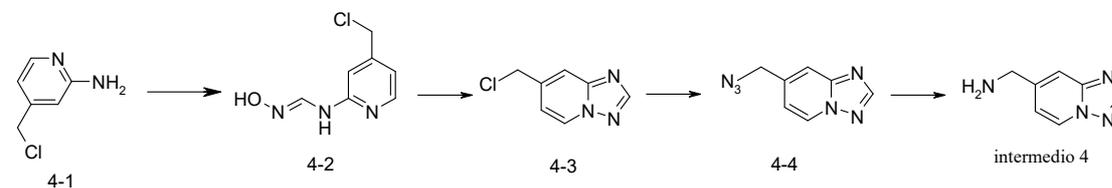
A una mezcla de (**3-1**) (100 mg, 0.31 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 0.43 mmol) en DMF (1 mL) se añadió propiolato de metilo (29 mg, 0.34 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la suspensión. El filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (20 mg). MS (m/z): 219 (M+1)<sup>+</sup>.

**1-(Pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanon (3-3)**

Una suspensión de 5-acetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**3-2**) (90 mg, 0.41 mmol) disuelto en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 50% (2 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar la solución hasta 0 °C, esta se trató con una solución de NaOH 5 N y a continuación se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía flash para obtener el compuesto del título (25 mg).

**1-(Pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanamina (Intermedio 3)**

El **intermedio 3** se preparó a partir de 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)etanon (**3-3**) siguiendo procedimientos similares a los procedimientos del **intermedio D'** a partir de **D'-3**. MS (m/z): 162 (M+1)<sup>+</sup>.

**Intermedio 4****N-(4-(Clorometil)piridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida (4-2)**

A una solución de 4-(clorometil)piridin-2-amina (**4-1**) (1.56 g, 8.7 mmol) en propan-2-ol (15 mL) se añadió DMF-DMA (1.56 mL, 11.3 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla hasta 50 °C, esta se trató con NH<sub>2</sub>OH.HCl (0.781 g, 11.3 mmol) y a continuación se agitó a 50 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (820 mg). MS (m/z): 186 (M+1)<sup>+</sup>.

**7-(Clorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4-3)**

A una solución de N-(4-(clorometil)piridin-2-il)-N'-hidroxiformimidamida (**4-2**) (820 mg, 4.4 mmol) en THF anhidro (5 mL) enfiada hasta 0 °C, se añadió TFAA (1.1 g, 5.28 mmol) gota a gota en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se trató con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso hasta obtener un pH de 8, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (400 mg). MS (m/z): 168 (M+1)<sup>+</sup>.

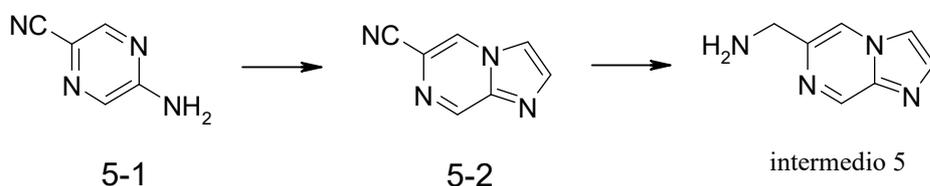
#### 7-(Azidometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (4-4)

- 5 A una solución de 7-(clorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**4-3**) (400 mg, 2.4 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se añadió  $\text{NaN}_3$  (250 mg, 3.6 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y a continuación se detuvo con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener el compuesto del título (340 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 175 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 10 [1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-7-ilmetanamina (Intermedio 4)

A una solución de 7-(azidometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (**4-4**) (340 mg, 1.9 mmol) en metanol (20 mL) se añadió Pd/C (30 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 2 h. La mezcla se filtró para eliminar el Pd/C. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 149 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 15 Intermedio 5



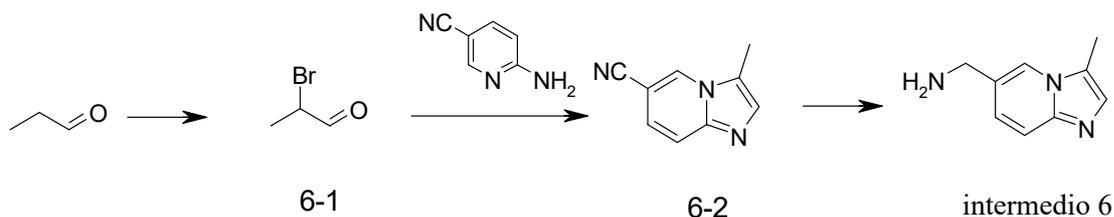
#### Imidazo[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo (5-2)

- 20 A una solución de 5-aminopirazin-2-carbonitrilo (**5-1**) (350 mg, 2.92 mmol) en etanol (15 mL) se añadió 2-cloroacetaldehído (4 mL, al 40% en agua). La mezcla se agitó a 110 °C durante toda la noche. La solución se concentró y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (280 mg). MS (m/z): 145.1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Imidazo[1,2-a]pirazin-6-ilmetanamina (Intermedio 5)

- 25 A una solución de imidazo[1,2-a]pirazin-6-carbonitrilo (**5-1**) (180 mg, 1.25 mmol) en metanol (15 mL) se añadieron níquel Raney (suspensión en agua, 150 mg) y amoníaco 1 N. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (160 mg). MS (m/z): 149.1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 6



#### 2-Bromopropanal (6-1)

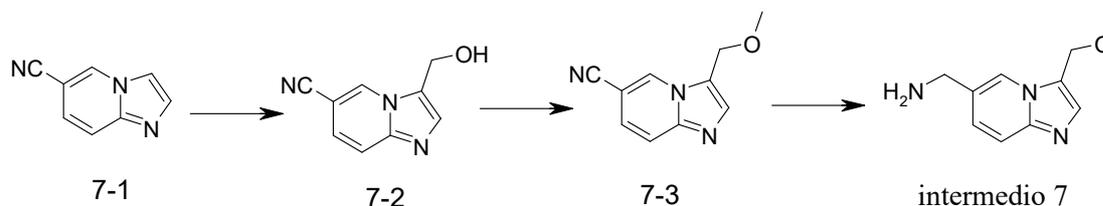
- 30 A una solución de propionaldehído (20 mL, 265 mmol) en 25 mL de dioxano a 0 °C se añadió bromo (13.5 mL, 265 mmol) en un periodo de 1 h. Se continuó agitando la mezcla de reacción durante 10 min más hasta que la reacción se volvió incolora. La mezcla se diluyó con 200 mL de éter y se lavó con  $\text{NaHSO}_4$  acuoso,  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La capa acuosa se extrajo con éter. La capa orgánica combinada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El aceite resultante se purificó adicionalmente por destilación al vacío para obtener el compuesto del título (8.5 g).

#### 35 3-Metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (6-2)

A una solución de 6-aminonicotinonitrilo (1.2 g, 10.1 mmol) en etanol (80 mL) se añadió 2-bromopropanal (**6-1**) (6.9 g, 50.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. La solución se concentró, se diluyó con agua (20 mL) y se ajustó para obtener un pH > 7 con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . El precipitado se separó para obtener el compuesto del título (430 mg). MS (m/z): 158 (M+H)<sup>+</sup>.

**(3-Metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanamina (Intermedio 6)**

A una solución de 3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**6-2**) (200 mg, 1.27 mmol) en metanol (30 mL) se añadieron níquel Raney (suspensión en agua, 100 mg) y amoníaco 1 N. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 2 h, a continuación se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (200 mg). MS (m/z): 162 (M+H)<sup>+</sup>

**Intermedio 7****3-(Hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (7-2)**

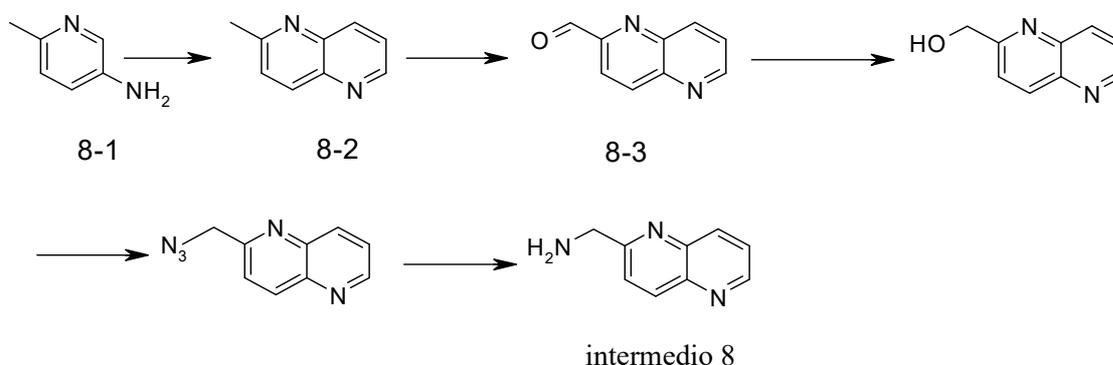
A una solución de imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**7-1**) (1.43 g, 10 mmol) en 3 mL de ácido acético se añadieron acetato de sodio (3.03 g, 37 mmol) y después 34formaldehído (6 mL, al 37% en agua). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se ajustó el pH de esta para obtener un pH > 7 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso. El precipitado se separó para obtener el compuesto del título (1.4 g). MS (m/z): 174.0 (M+H)<sup>+</sup>

**3-(Metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (7-3)**

A una solución de 3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**7-2**) (346 mg, 2 mmol) en 20 mL de THF se añadió hidruro de sodio (240 mg, al 60% en aceite) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se añadió yoduro de metilo (615 mg, 4.3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y a continuación se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 188.0 (M+H)<sup>+</sup>

**(3-(Metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanamina (Intermedio 7)**

A una solución de 3-(metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo (**7-3**) (300 mg, 1.6 mmol) en metanol (30 mL) se añadieron níquel Raney (suspensión en agua, 150 mg) y amoníaco 1 N. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 2 h. Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 192.0 (M+H)<sup>+</sup>

**Intermedio 8****2-Metil-1,5-naftiridina (8-2)**

Una mezcla de 6-metilpiridin-3-amina (**8-1**) (4.8 g, 44.4 mmol) y propan-1,2,3-triol (20 g, 222 mmol) en 5 mL de H<sub>2</sub>O se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, a continuación se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (47 g, 488 mmol) gota a gota en un periodo de 20 min a temperatura ambiente. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se vertió sobre agua, se ajustó con NaOH 6 N para obtener un pH de 13 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice

para obtener el compuesto del título (2.9 g). MS: 145 (M+1)<sup>+</sup>.

### 1,5-Naftiridin-2-carbaldehído (8-3)

Una mezcla de 2-metil-1,5-naftiridina (**8-2**) (2.9 g, 20.1 mmol) y SeO<sub>2</sub> (2.2 g, 20.1 mmol) en 40 mL de dioxano se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se concentró. El residuo se trató con salmuera y se extrajo con DCM/i-PrOH = 4/1. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1.81 g).

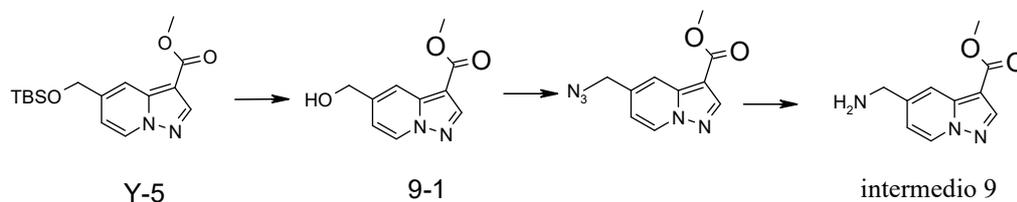
### (1,5-Naftiridin-2-il)metanol (8-4)

A una solución de 1,5-naftiridin-2-carbaldehído (**8-3**) (1.0 g, 6.32 mmol) en MeOH (15 mL) y THF (15 mL) se añadió NaBH<sub>4</sub> (84 mg, 2.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (790 mg).

### (1,5-Naftiridin-2-il)metanamina (Intermedio 8)

El **intermedio 8** se preparó a partir de (1,5-naftiridin-2-il)metanol (**8-4**) siguiendo procedimientos similares al procedimiento para la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**. MS (m/z): 160 (M+1)<sup>+</sup>.

### Intermedio 9



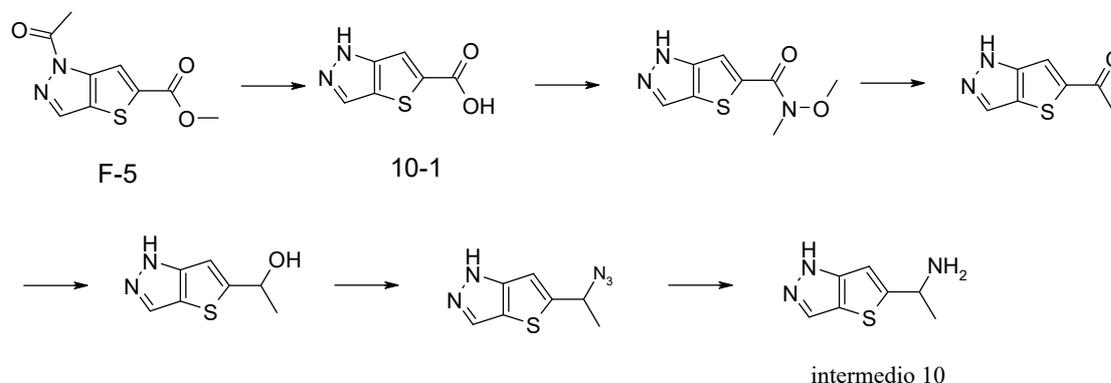
### 5-(Hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (9-1)

A una solución de 5-((*tert*-butildimetilsililo)metil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**Y-5**) (2.9 g, 9.1 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añadió TBAF (3.5 g, 13.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se trató con acetato de etilo (50 mL). La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (1.9 g).

### 5-(Aminometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (intermedio 9)

El **intermedio 9** se preparó a partir de 5-(hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (**9-1**) siguiendo procedimientos similares al procedimiento para la síntesis del **intermedio D** a partir de **D-3**. MS (m/z): 148 (M+1)<sup>+</sup>.

### Intermedio 10



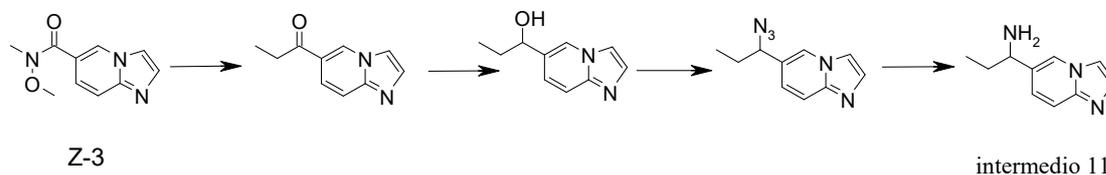
### Ácido 1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico (10-1)

A una solución de 1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxilato de metilo (**F-5**) (4.2 g, 18.7 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió una solución de LiOH·H<sub>2</sub>O (3.1 g, 74.8 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH hasta un pH de ~5, el precipitado resultante se separó y se secó para obtener el compuesto del título.

### 1-(1H-Tieno[3,2-c]pirazol-5-il)etanamina (intermedio 10)

El **intermedio 10** se preparó a partir del ácido *1H*-tieno[3,2-*c*]pirazol-5-carboxílico (**10-1**) siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio T'** a partir de **T-1**. MS (m/z): 168 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 11



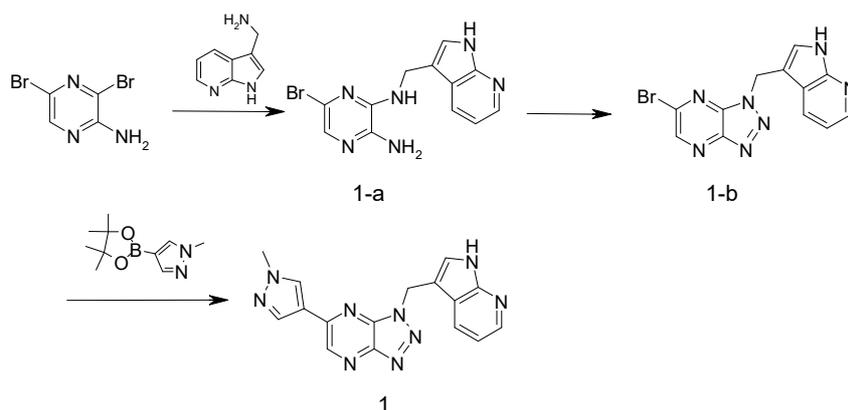
#### 5 1-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)propan-1-amina

El **intermedio 11** se preparó a partir de **Z-3** siguiendo procedimientos similares a los de la síntesis del **intermedio Z** a partir de **Z-3**.

#### Ejemplo 1. Preparación de los Compuestos 1-332

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes ejemplos. Un experto en la técnica sobreentenderá que los siguientes ejemplos no limitan la invención. Por ejemplo, se pueden alterar los disolventes, las condiciones, las cantidades exactas o emplear reactivos e intermedios equivalentes con grupos protectores adecuados.

#### Compuesto 1, 1-((1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*b*]pirazina



#### 15 N<sup>2</sup>-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromopirazin-2,3-diamina

Una mezcla de (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metanamina (**intermedio A**) (442 mg, 3.0 mmol), 3,5-dibromopirazin-2-amina (758 mg, 3.0 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1160 mg, 9.0 mmol) en EtOH (70 mL) se agitó a 150 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (70 mg). MS (m/z): 319 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 20 1-((1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromo-1*H*-[1,2,3] triazolo[4,5-*b*]pirazina

25 A una mezcla enfriada con hielo de N<sup>2</sup>-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromopirazin-2,3-diamina (48 mg, 0.15 mmol) en HOAc/H<sub>2</sub>O (1.5 mL/1.5 mL) se añadió NaNO<sub>2</sub> (31 mg, 0.45 mmol) en agua (0.2 mL). La reacción se agitó durante 1.5 h en un baño de hielo y a continuación se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso (al 49%, 0.1 mL). Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche, a continuación se ajustó hasta obtener un pH > 8 con una solución acuosa de NaOH 3 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (46 mg). MS (m/z): 332 (M+1)<sup>+</sup>.

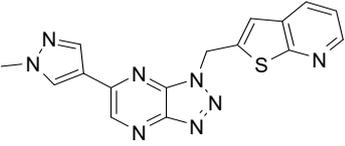
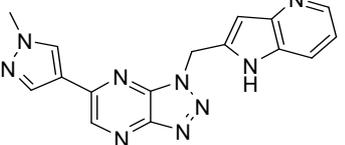
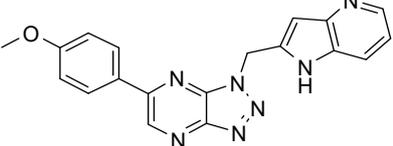
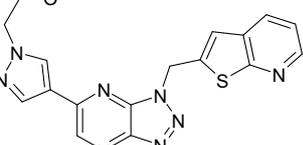
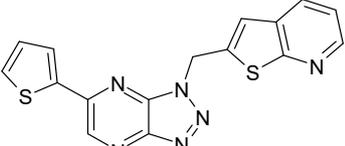
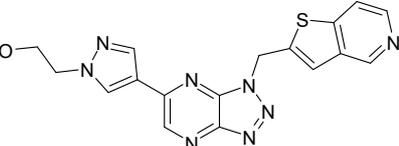
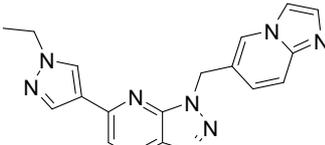
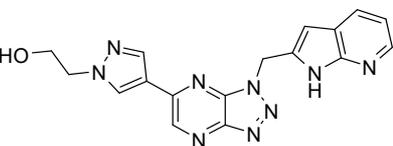
#### 1-((1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*b*]pirazina

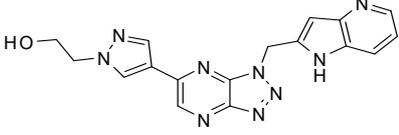
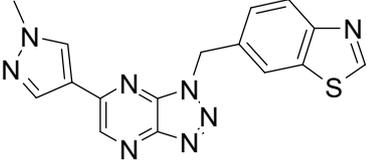
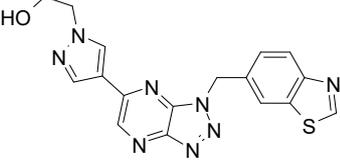
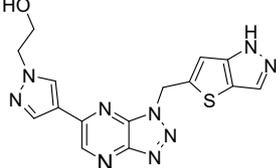
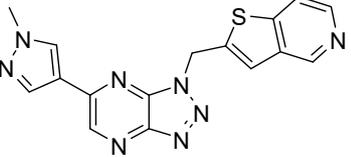
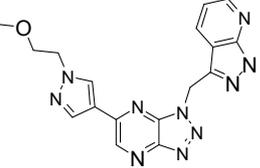
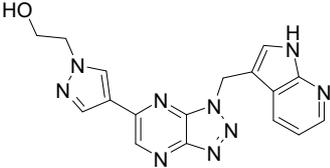
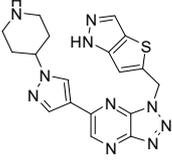
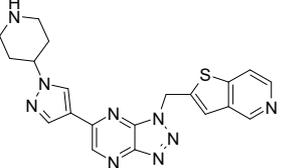
30 La mezcla de 1-((1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)metil)-6-bromo-1*H*-[1,2,3] triazolo[4,5-*b*]pirazina (46 mg, 0.14 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (77 mg, 0.35 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (12 mg, 0.014 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (137 mg, 0.42 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (10:1, 8 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (18 mg). MS (m/z): 332 (M+H).

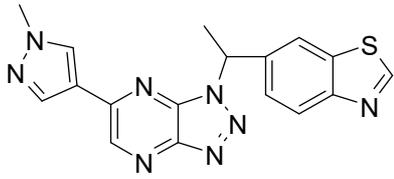
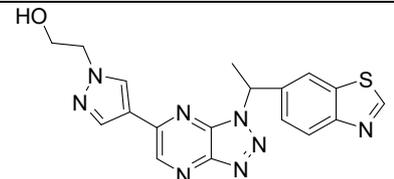
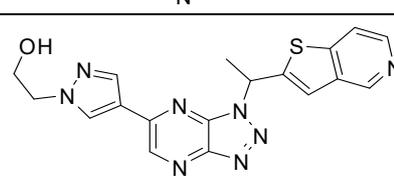
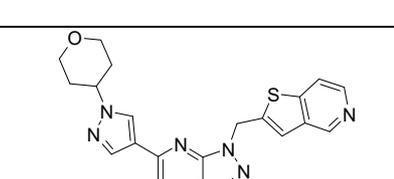
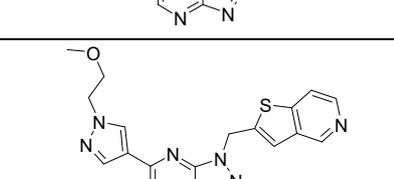
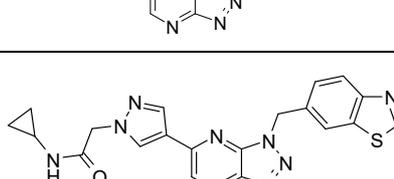
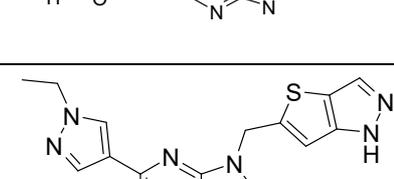
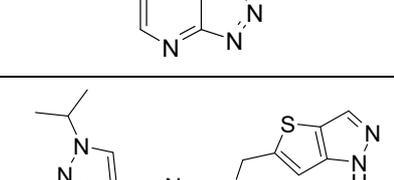
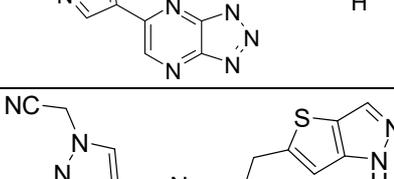
**Compuestos 2-59, 265-269, 272, 274-277, 279-290, 293-296, 298-299, 301-305, 308-310, 316-317, 326, 328-329, 331**

Los siguientes compuestos: 2-59, 265-269, 272, 274-277, 279-290, 293-296, 298-299, 301-305, 308-310, 316-317, 326, 328-329, 331 se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **1** empleando el éster o ácido borónico y los intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica:

Tabla 1

Compuesto	Estructura	Datos de LC/MS
2		349 (M+1) <sup>+</sup>
3		332 (M+1) <sup>+</sup>
4		358 (M+1) <sup>+</sup>
5		379 (M+1) <sup>+</sup>
6		351 (M+1) <sup>+</sup>
7		379 (M+1) <sup>+</sup>
8		346 (M+1) <sup>+</sup>
9		362 (M+1) <sup>+</sup>

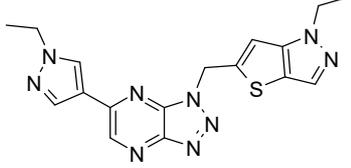
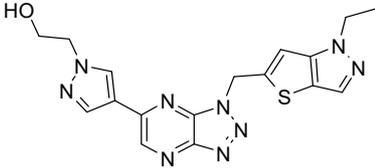
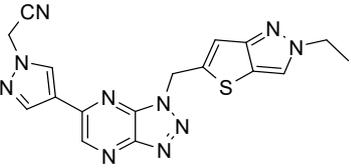
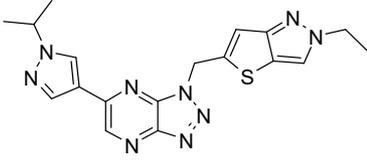
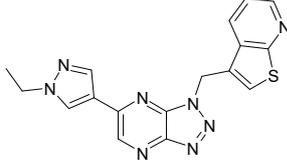
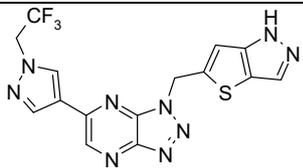
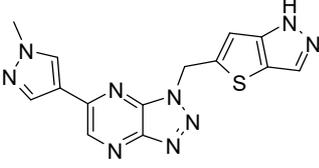
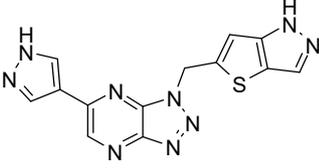
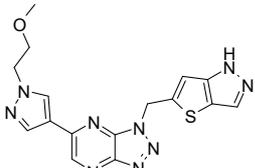
10		362 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 11		349 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 12		379 (M+) <sup>+</sup>
13		367.4 (M) <sup>+</sup>
14		348 (M) <sup>+</sup>
15		377 (M+) <sup>+</sup>
16		362 (M+) <sup>+</sup>
17		407 (M+) <sup>+</sup>
18		418 (M+) <sup>+</sup>

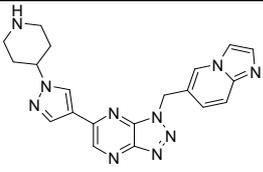
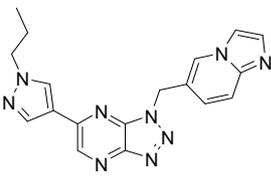
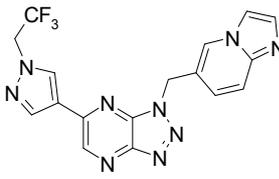
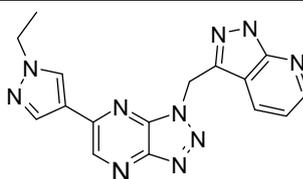
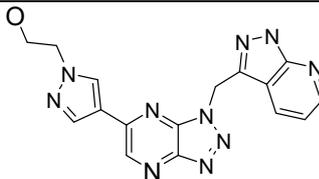
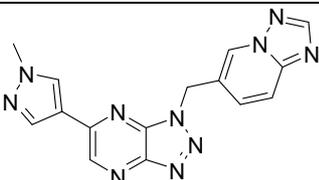
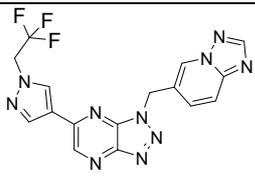
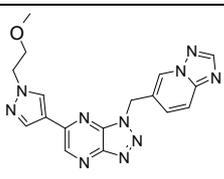
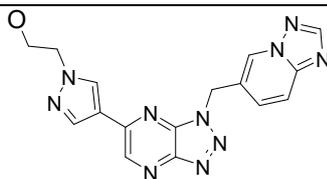
Referencia 19		363 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 20		393 (M+1) <sup>+</sup>
21		393 (M+1) <sup>+</sup>
22		419 (M+1) <sup>+</sup>
23		393 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 24		432 (M+1) <sup>+</sup>
25		352 (M+1) <sup>+</sup>
26		366 (M+1) <sup>+</sup>
27		363 (M+1) <sup>+</sup>

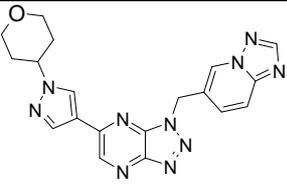
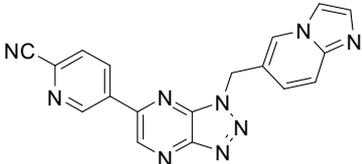
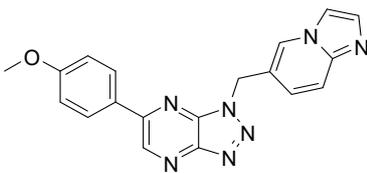
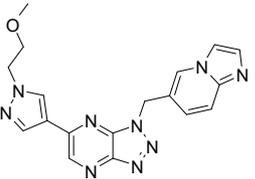
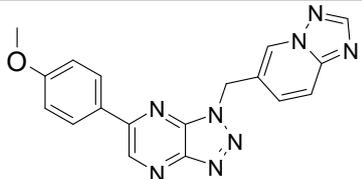
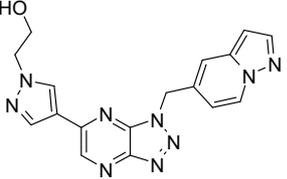
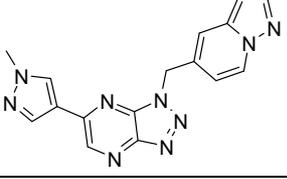
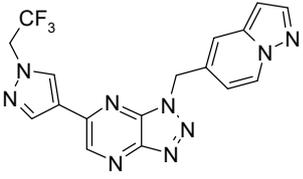
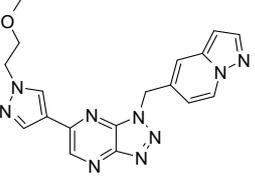
ES 2 927 146 T3

28		349 (M+1) <sup>+</sup>
29		377 (M+1) <sup>+</sup>
30		379 (M+1) <sup>+</sup>
31		366 (M+1) <sup>+</sup>
32		396.7 (M+1) <sup>+</sup>
33		332 (M+1) <sup>+</sup>
34		360 (M+1) <sup>+</sup>
35		357 (M+1) <sup>+</sup>
36		362 (M+1) <sup>+</sup>

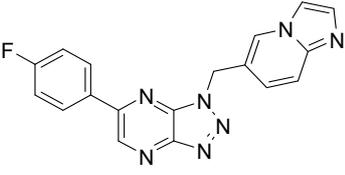
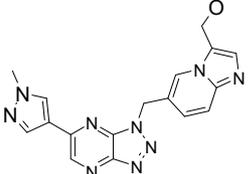
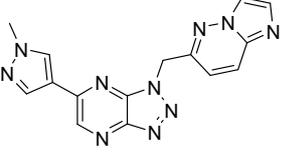
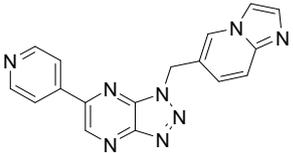
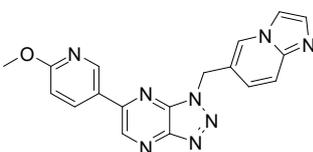
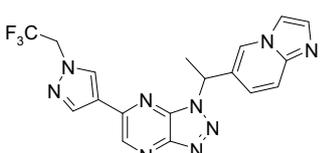
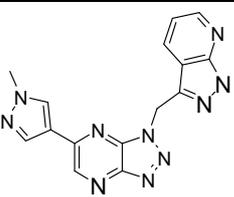
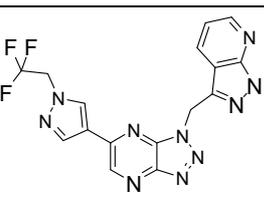
ES 2 927 146 T3

37		380 (M+1) <sup>+</sup>
38		396 (M+1) <sup>+</sup>
39		391.7 (M+1) <sup>+</sup>
40		394.5 (M+1) <sup>+</sup>
41		363 (M+1) <sup>+</sup>
42		406.9 (M+1) <sup>+</sup>
43		338 (M+1) <sup>+</sup>
44		324 (M+1) <sup>+</sup>
45		382 (M+1) <sup>+</sup>

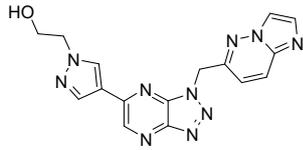
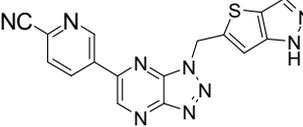
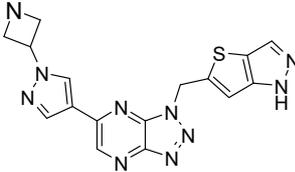
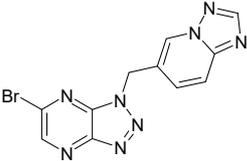
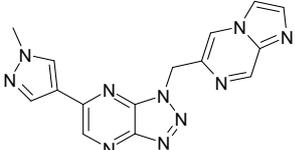
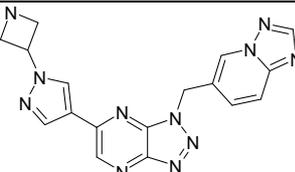
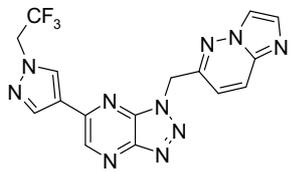
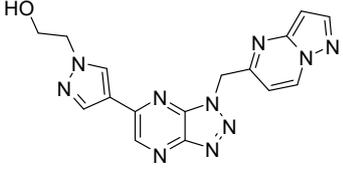
46		401 (M+1) <sup>+</sup>
47		360 (M+1) <sup>+</sup>
48		400 (M+1) <sup>+</sup>
49		347 (M+1) <sup>+</sup>
50		363 (M+1) <sup>+</sup>
51		333 (M+1) <sup>+</sup>
52		401 (M+1) <sup>+</sup>
53		377 (M+1) <sup>+</sup>
54		363 (M+1) <sup>+</sup>

55		403 (M+1) <sup>+</sup>
56		354 (M+1) <sup>+</sup>
57		358 (M+1) <sup>+</sup>
58		376 (M+1) <sup>+</sup>
59		359 (M+1) <sup>+</sup>
265		362 (M+1) <sup>+</sup>
266		332 (M+1) <sup>+</sup>
267		400 (M+1) <sup>+</sup>
268		376 (M+1) <sup>+</sup>

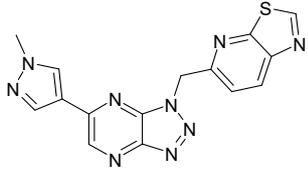
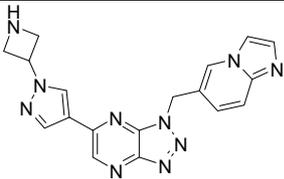
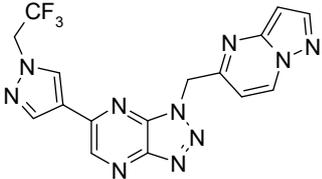
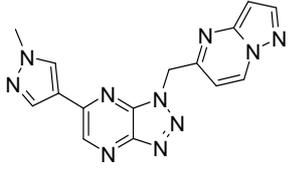
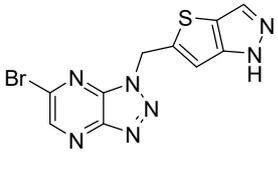
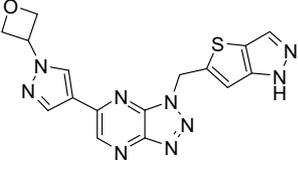
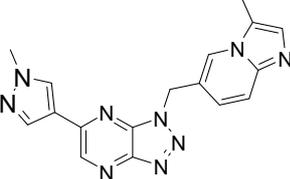
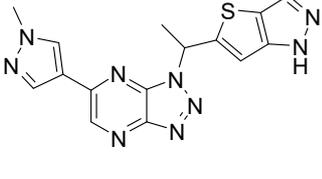
ES 2 927 146 T3

269		346 (M+1) <sup>+</sup>
272*		362 (M+1) <sup>+</sup>
274		333.1 (M+1) <sup>+</sup>
275		329.1 (M+1) <sup>+</sup>
276		359 (M+1) <sup>+</sup>
277		413.9 (M+1) <sup>+</sup>
279		333 (M+1) <sup>+</sup>
280		401 (M+1) <sup>+</sup>

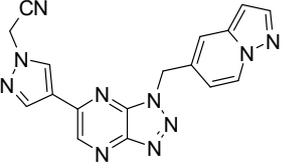
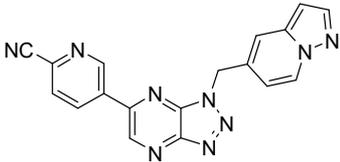
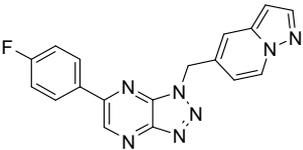
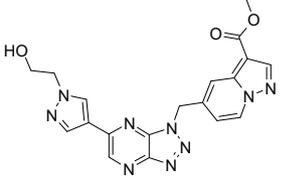
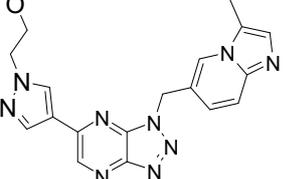
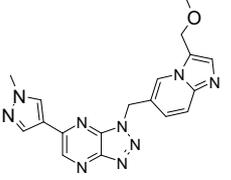
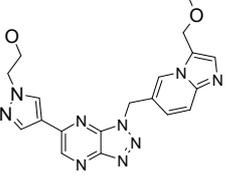
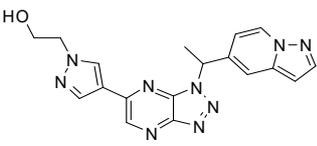
ES 2 927 146 T3

281		363.1 (M+1) <sup>+</sup>
282		360.1 (M+1) <sup>+</sup>
283		379.0 (M+1) <sup>+</sup>
284		332.9 (M+1) <sup>+</sup>
285		333 (M+1) <sup>+</sup>
286		374.1 (M+1) <sup>+</sup>
287		400.9 (M+1) <sup>+</sup>
288		363.0 (M+1) <sup>+</sup>

ES 2 927 146 T3

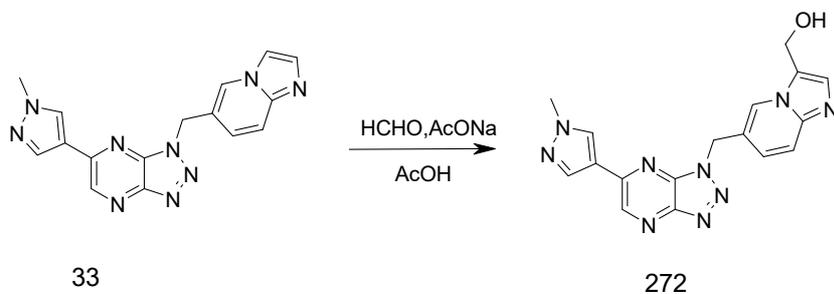
289		350 (M+1) <sup>+</sup>
290		373 (M+1) <sup>+</sup>
293		401 (M+1) <sup>+</sup>
294		333 (M+1) <sup>+</sup>
295		335.9 (M+1) <sup>+</sup>
296		380.0 (M+1) <sup>+</sup>
298		346 (M+1) <sup>+</sup>
299		351.9 (M+1) <sup>+</sup>

ES 2 927 146 T3

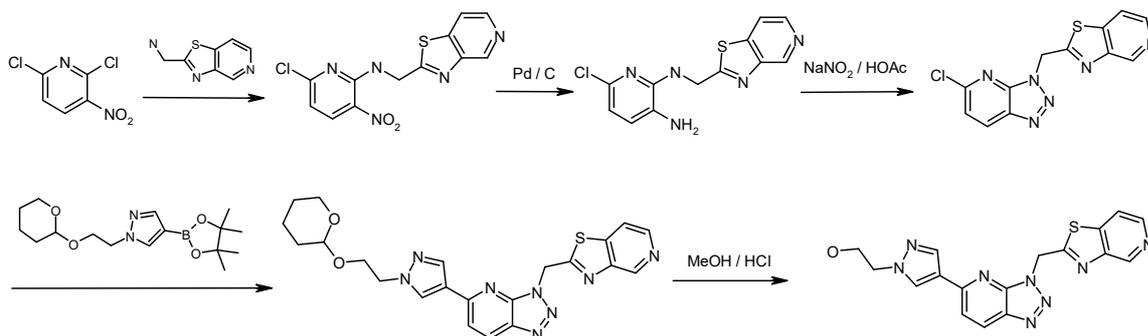
301		357.0 (M+1) <sup>+</sup>
302		354.1 (M+1) <sup>+</sup>
303		346.1 (M+1) <sup>+</sup>
304		420.0 (M+1) <sup>+</sup>
305		376.0 (M+1) <sup>+</sup>
308		376.0 (M+1) <sup>+</sup>
309		405.9 (M+1) <sup>+</sup>
310		375.9 (M+1) <sup>+</sup>

316		333.0 (M+1) <sup>+</sup>
317		362.9 (M+1) <sup>+</sup>
326		360.1 (M+1) <sup>+</sup>
328		332.1 (M+1) <sup>+</sup>
329		466.1 (M+1) <sup>+</sup>
331		346 (M+1) <sup>+</sup>

\*El **Compuesto 272** se preparó a partir del **Compuesto 33** mediante el siguiente procedimiento:



5 A una solución del compuesto 33 (66 mg, 0.2 mmol) en 0.1 mL de ácido acético se añadieron acetato de sodio (60 mg, 0.73 mmol) y una solución acuosa de formaldehído (al 37%, 0.2 mL, 2.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se diluyó con agua y se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se filtró el precipitado resultante. El filtrado se purificó por cromatografía para obtener el **compuesto 272** (30 mg).

**Compuesto de referencia 60:****3-Nitro-6-cloro-N-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina**

5 A una solución de 3-nitro-2,6-dicloropiridina (106 mg, 0.55 mmol) en isopropanol (3 mL) se añadieron secuencialmente  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (116 mg, 1.1 mmol) y el **intermedio R** (100 mg, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 322 (M)<sup>+</sup>.

**6-Cloro-N<sup>2</sup>-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)piridin-2,3-diamina**

10 Se añadió Pd/C al 10% (20 mg) a una solución de 3-nitro-6-cloro-N-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)piridin-2-amina (100 mg, 0.31 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de  $\text{H}_2$  durante 1 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 292 (M+1)<sup>+</sup>.

**5-Cloro-3-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina**

15 Una solución de  $\text{NaNO}_2$  (42.5 mg, 0.62 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL) se añadió gota a gota a una solución de 6-cloro-N<sup>2</sup>-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)piridin-2,3-diamina (90 mg, 0.31 mmol) en AcOH (1 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se basificó con NaOH acuoso al 30% hasta obtener un pH ~ 9. El precipitado resultante se separó por filtración para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 303 (M+1)<sup>+</sup>.

**5-(1-(2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina**

20 A una solución del **intermedio X** (75 mg, 0.23 mmol), 5-cloro-3-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (64 mg, 0.21 mmol) en dioxano (1.5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0.15 mL) se añadieron  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (32.7 mg, 0.04 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (98 mg, 0.3 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla resultante se agitó a 120 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 463 (M+1)<sup>+</sup>.

**2-(4-(3-(Tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol**

30 Se disolvió 5-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-3-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (20 mg, 0.04 mmol) en MeOH/HCl (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 379 (M+1)<sup>+</sup>.

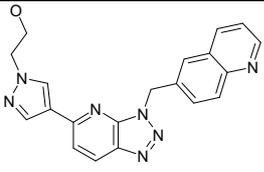
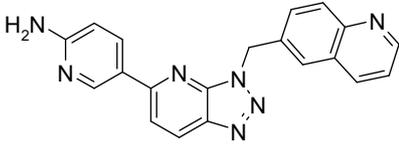
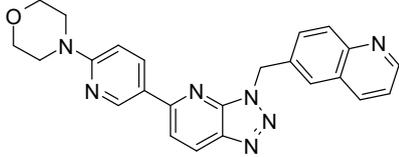
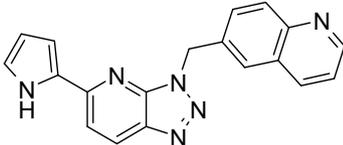
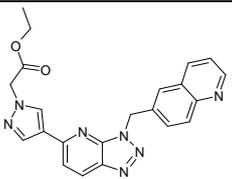
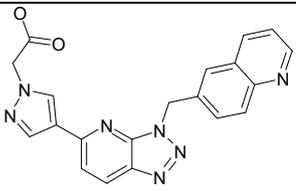
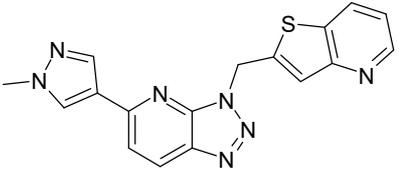
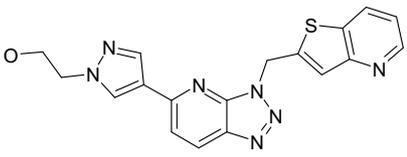
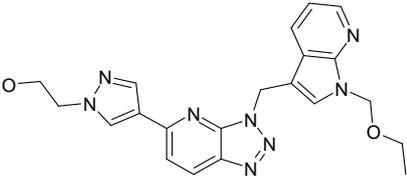
**Compuestos 61-76, 79, 81-151, 273, 291, 292, 297, 332**

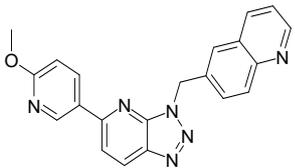
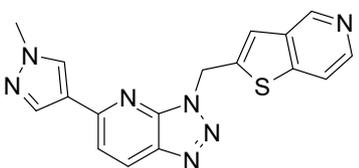
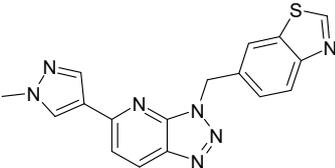
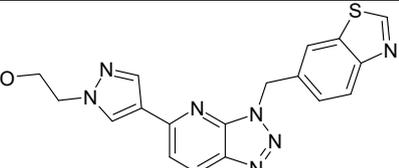
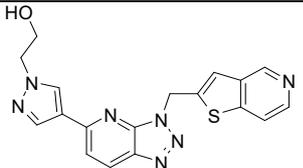
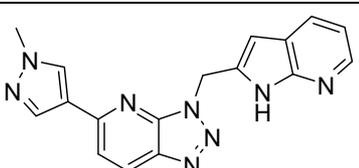
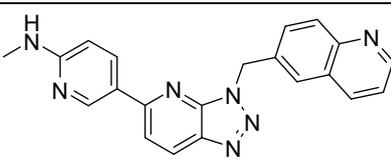
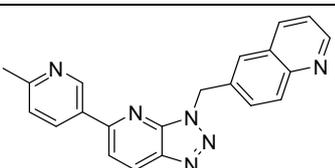
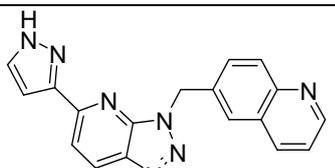
Los siguientes compuestos: **61-76, 79, 81--151, 273, 291, 292, 297, 332** se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **60** empleando el éster o ácido borónico y los intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica:

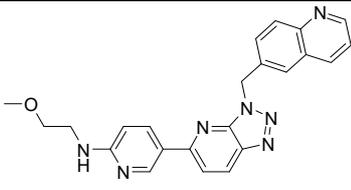
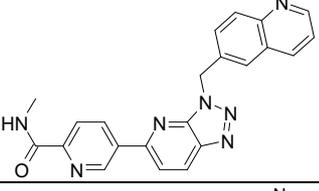
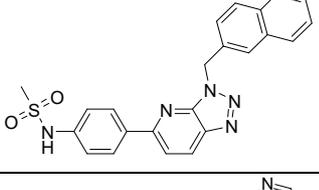
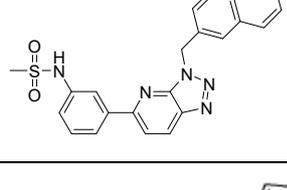
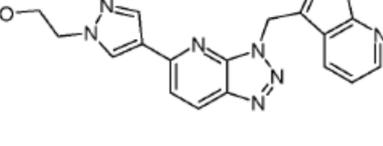
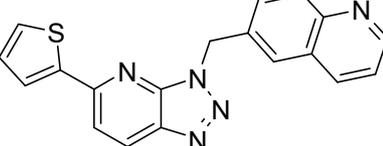
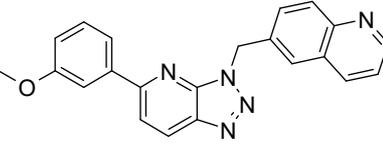
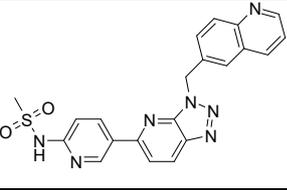
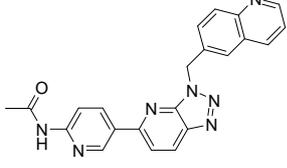
**Tabla 2**

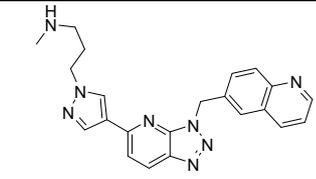
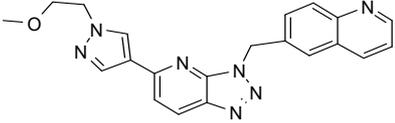
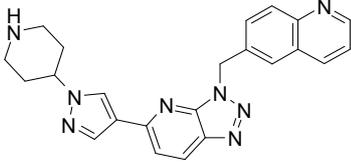
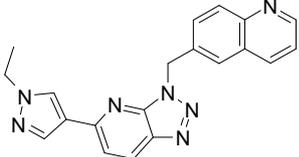
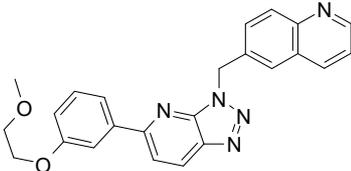
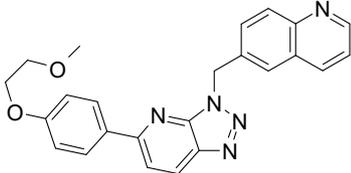
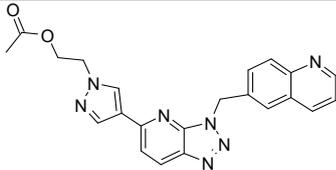
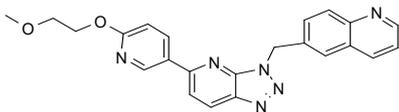
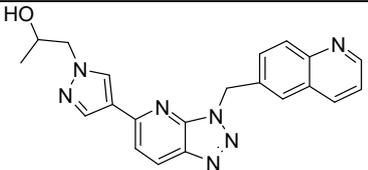
Compuesto	Estructura	Datos de LC/MS

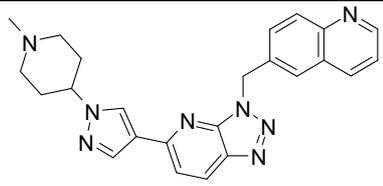
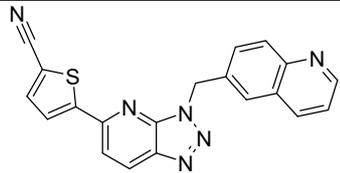
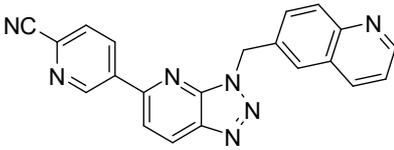
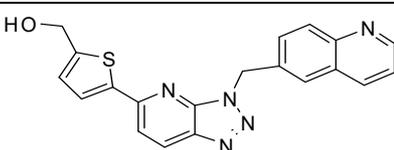
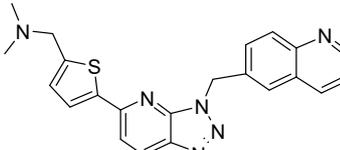
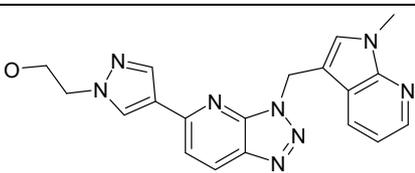
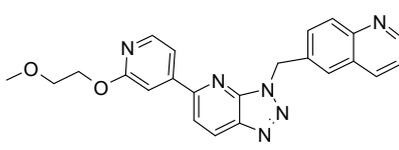
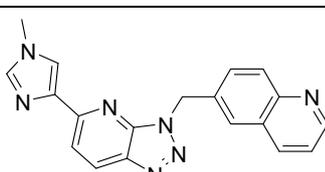
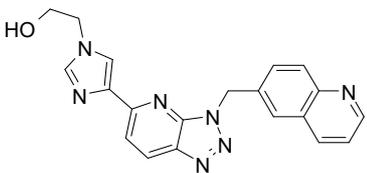
ES 2 927 146 T3

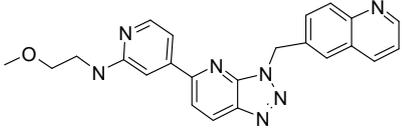
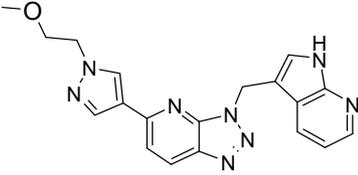
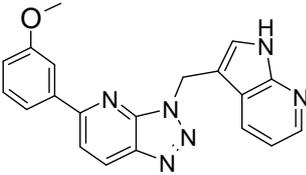
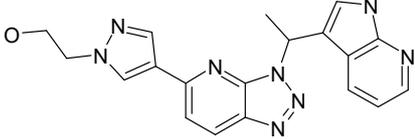
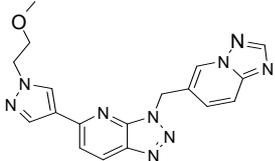
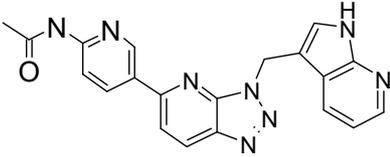
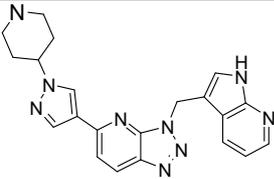
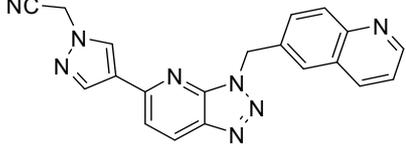
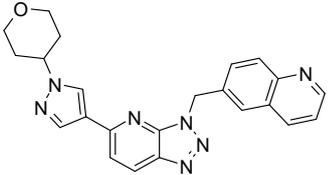
Referencia 61		372 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 62		354 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 63		424 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 64		327 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 65		414 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 66		386 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 67		348 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 68		378 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 69		419 (M+1) <sup>+</sup>

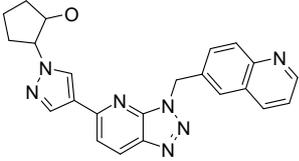
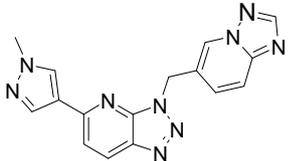
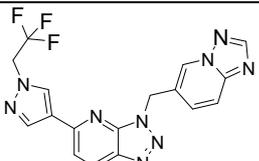
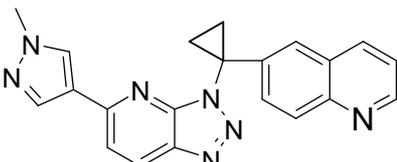
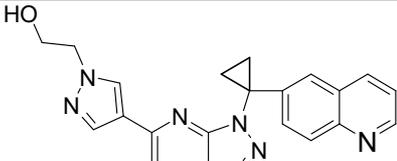
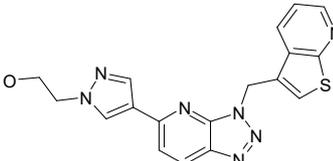
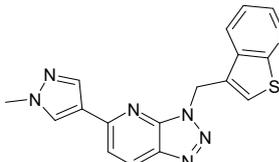
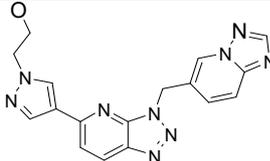
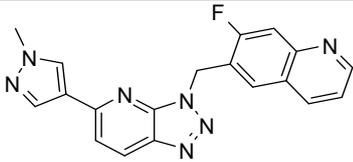
Referencia 70		369 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 71		348 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 72		348 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 73		378 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 74		378 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 75		331 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 76		368 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 79		353 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 81		328 (M+1) <sup>+</sup>

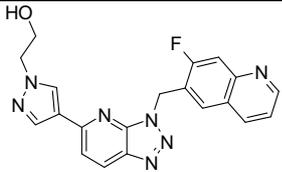
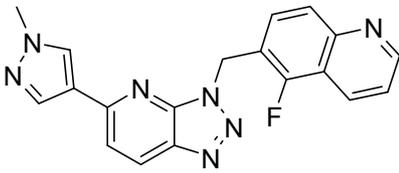
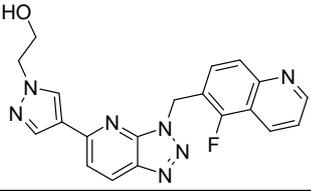
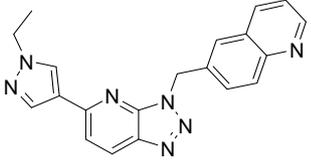
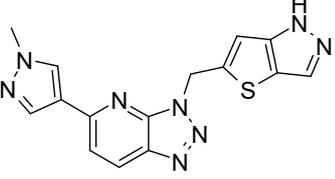
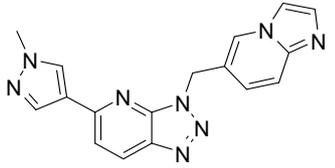
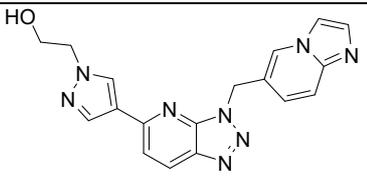
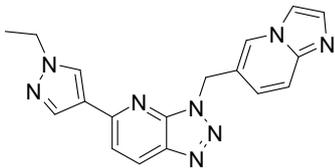
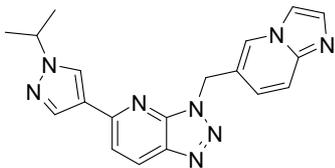
Referencia 82		412 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 83		396 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 84		431 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 85		431 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 86		344(M+1) <sup>+</sup>
Referencia 87		344 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 88		368 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 90		432 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 91		396 (M+1) <sup>+</sup>

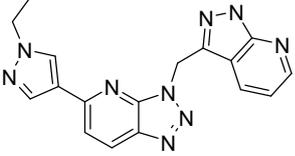
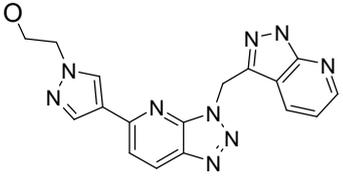
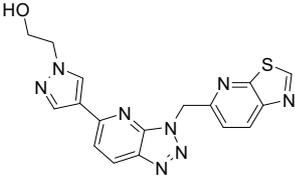
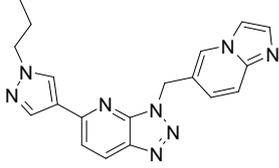
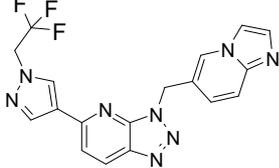
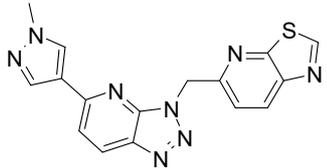
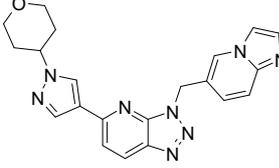
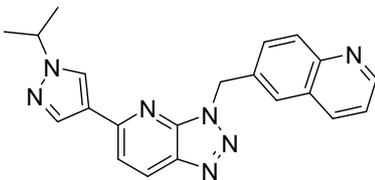
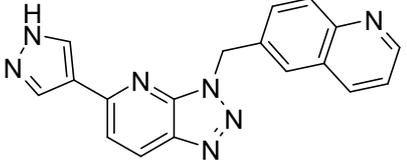
Referencia 92		399 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 93		386 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 94 <sup>1</sup>		411 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 95		356 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 96		412 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 97		412 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 98 <sup>2</sup>		414 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 99		413 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 100		386 (M+1) <sup>+</sup>

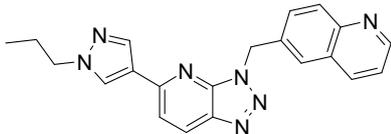
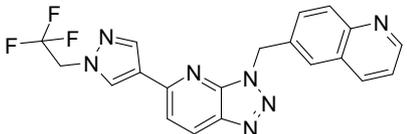
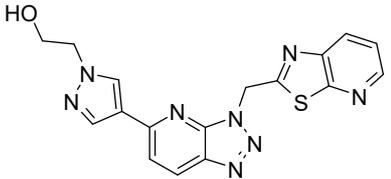
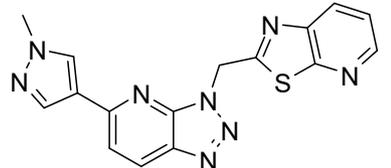
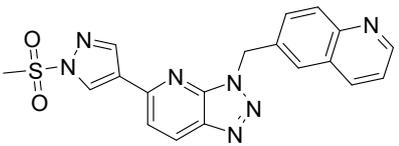
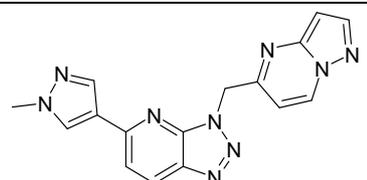
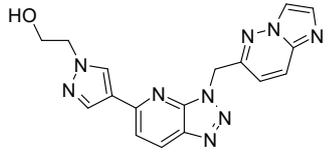
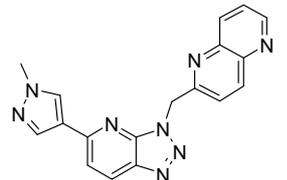
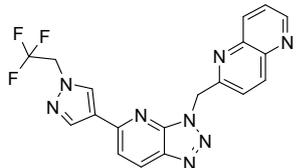
Referencia 101 <sup>3</sup>		425 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 102		369 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 103		364 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 104 <sup>4</sup>		374 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 105 <sup>5</sup>		401 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 106		375 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 107		413 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 108 <sup>6</sup>		342 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 109 <sup>6</sup>		372 (M+1) <sup>+</sup>

Referencia 110		412 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 111		375 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 112		357 (M+) <sup>+</sup>
Referencia113		375 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 114		376 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 115		385 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 116 <sup>7</sup>		400 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 117		367 (M+) <sup>+</sup>
Referencia 118		412 (M+) <sup>+</sup>

Referencia 119		412 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 120		332 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 121		400 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 122		368 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 123		398 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 124		378 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 125		348 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 126		362 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 127		360 (M+1) <sup>+</sup>

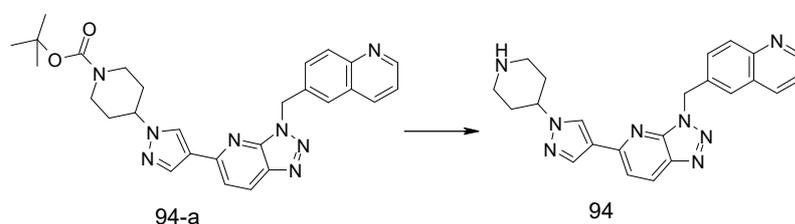
Referencia 128		390 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 129		360 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 130		390 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 131		356 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 132		337 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 133		331 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 134		361 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 135		345 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 136		359 (M+1) <sup>+</sup>

Referencia 137		346 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 138 <sup>8</sup>		362 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 139		379 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 140		359 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 141		399 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 142		349 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 143		401 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 144		370 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 145		328 (M+1) <sup>+</sup>

Referencia 146		370 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 147		410 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 148 <sup>9</sup>		379 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 149 <sup>9</sup>		349 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 150		406 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 151		332 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 273		362.1 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 291		343.1 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 292		411 (M+1) <sup>+</sup>

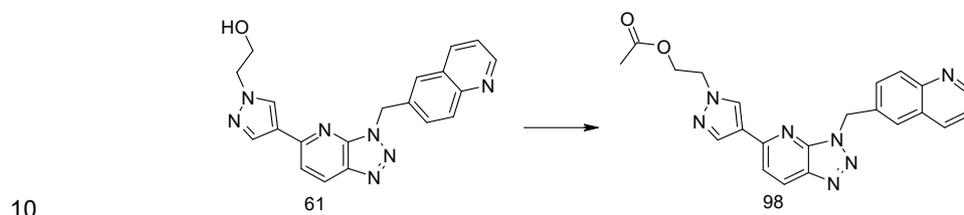
Referencia 297		373.1 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 332		386 (M+1) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> Empleando el siguiente procedimiento, se sintetizó el Compuesto de referencia **94** a partir del intermedio **94-a**, el cual se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **60** empleando el éster o ácido borónico y los intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica:



Una solución de **94-a** (30 mg, 0.06 mmol) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **94**.

<sup>2</sup> El Compuesto de referencia **98** se preparó a partir del Compuesto **61** empleando el siguiente procedimiento:

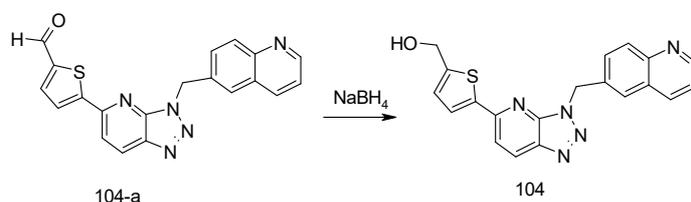


Una solución del Compuesto **61** en DCM se trató con Et<sub>3</sub>N y cloruro de acetilo a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se trató con agua y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron y el residuo se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **98**.

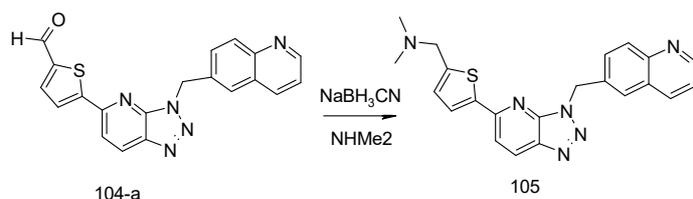
<sup>3</sup> El Compuesto de referencia **101** se preparó a partir del Compuesto **94** empleando el siguiente procedimiento:

15 A una solución del Compuesto **94** (18 mg, 0.044 mmol) en DCM anhidro (2 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (12.2 uL, 0.088 mmol) y a continuación CH<sub>3</sub>I (2.4 uL, 0.048 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante más de 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **101**.

20 <sup>4</sup> El Compuesto de referencia **104** se preparó de acuerdo con el procedimiento de los Intermedios **W-1** a **W** empleando el Intermedio **104-a**, el cual se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **60**.

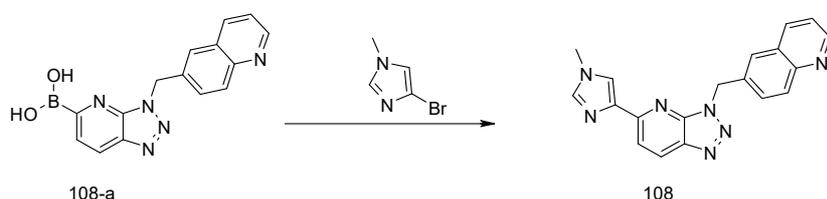


<sup>5</sup> El Compuesto de referencia **105** se preparó a partir del intermedio **104-a** mediante el siguiente procedimiento:



5 Una mezcla del intermedio **104-a** (37 mg, 0.1 mmol) y una cantidad en exceso de dimetilamina en metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (12 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró. El residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y DCM. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice para obtener el Compuesto **105** (8 mg).

<sup>6</sup> En condiciones similares a las del Compuesto **60**, el Compuesto de referencia **108** se preparó empleando el intermedio **108-a**, el cual se preparó de acuerdo con el procedimiento de los intermedios **U-3** a **U**.



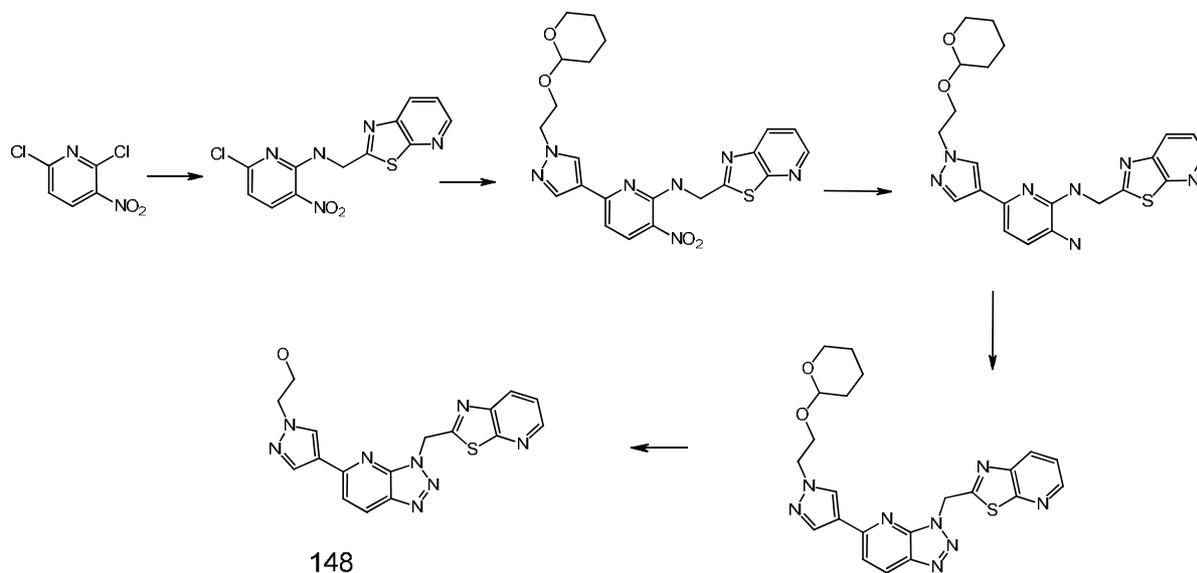
10 El Compuesto de referencia **109** se preparó de forma similar al Compuesto **108**.

<sup>7</sup> El Compuesto de referencia **116** se preparó de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **94**.

<sup>8</sup> En el procedimiento del Compuesto **138**, se emplearon  $\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{HBF}_4$  y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  en lugar de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ .

<sup>9</sup> El Compuesto de referencia **148** se preparó mediante la siguiente ruta, empleando condiciones similares a las descritas para el Compuesto **60**.

15



De acuerdo con el procedimiento del Compuesto **148**, el Compuesto de referencia **149** se preparó empleando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

20 **Compuesto de referencia 152: N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(quinolin-6-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-amina**

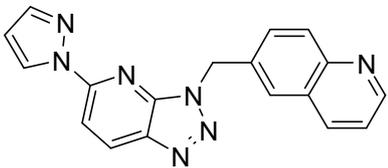
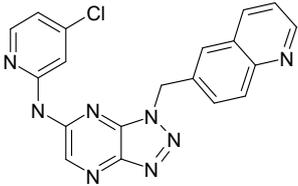
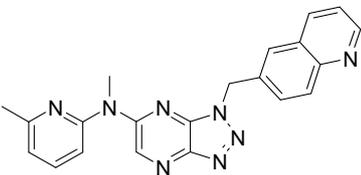
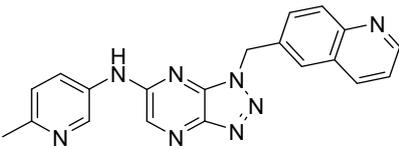
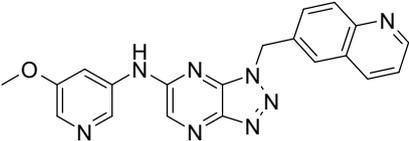
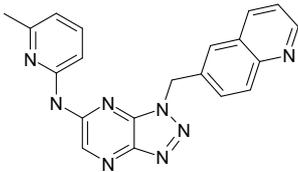
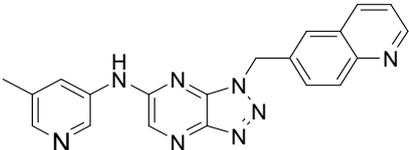
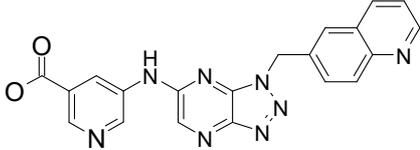


- 5 A una suspensión de 6-((6-bromo-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)methyl)quinolina (68 mg, 0.2 mmol) (preparada a partir de quinolin-6-ilmetanamina siguiendo los procedimientos del **Compuesto 1**) y 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (20 mg, 0.22 mmol) en dioxano (5mL) se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72 mg, 0.22 mmol) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL). La mezcla se desgasificó y se purgó con N<sub>2</sub> tres veces, a continuación se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 mmol, 18 mg) y xantphos (0.04 mmol, 23 mg). La mezcla resultante se agitó a 120 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (10 mg). MS (m/z): 358 (M+1)<sup>+</sup>.

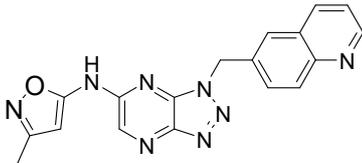
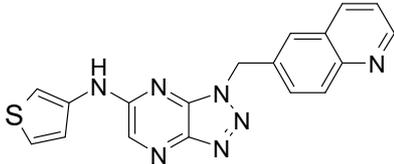
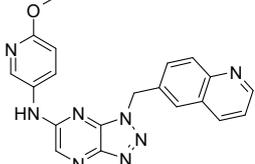
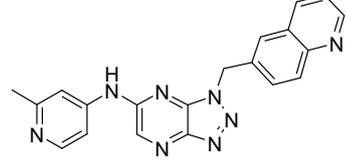
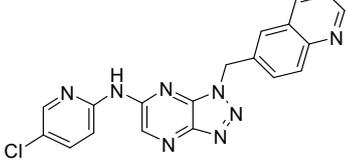
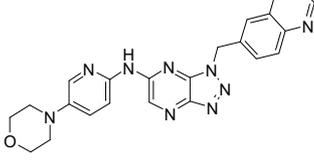
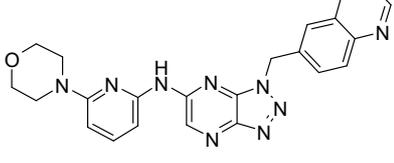
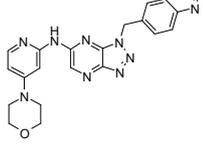
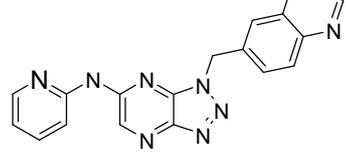
#### Compuestos 80, 153-240

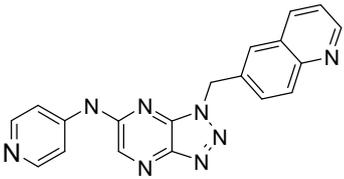
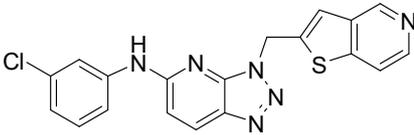
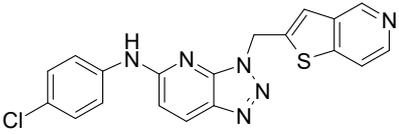
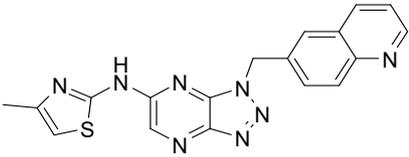
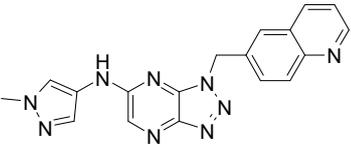
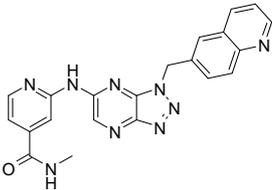
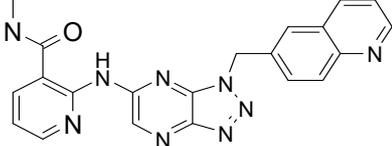
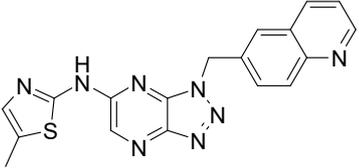
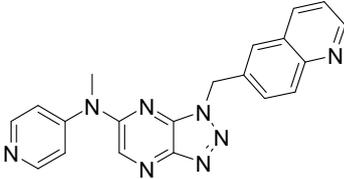
- 10 Los siguientes compuestos **80, 153-240** se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **152** empleando las aminas y los intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Tabla 3

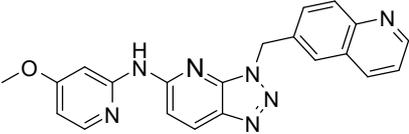
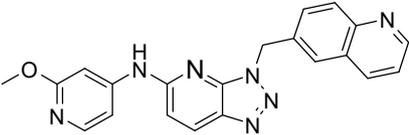
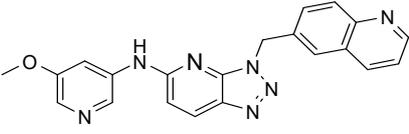
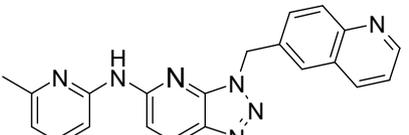
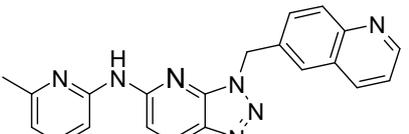
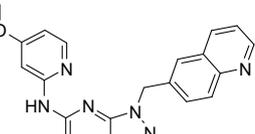
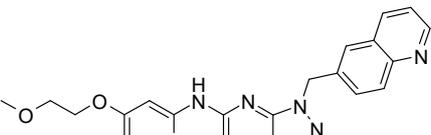
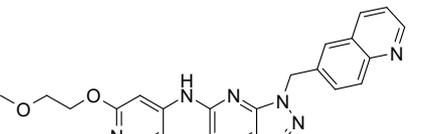
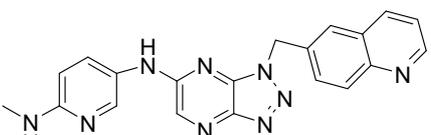
Compuesto	Estructura	Datos de LC/MS
Referencia 80		328 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 153		389 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 154 <sup>10</sup>		383 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 155		369 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 156		385 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 157		369 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 158		369 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 159		399 (M+1) <sup>+</sup>

ES 2 927 146 T3

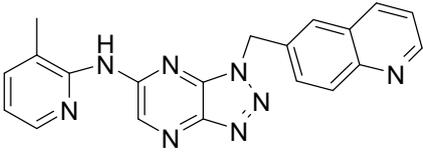
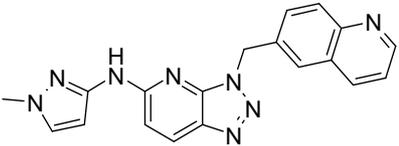
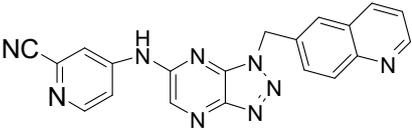
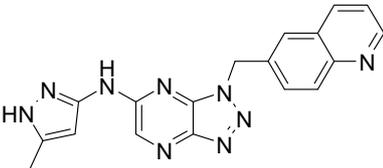
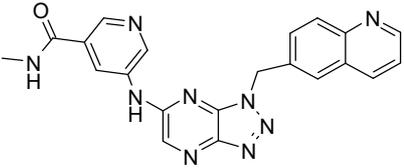
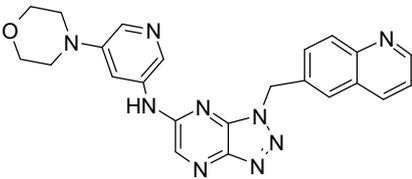
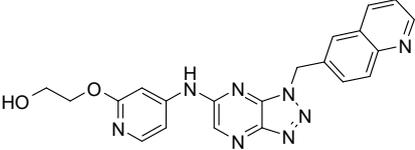
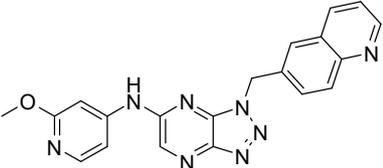
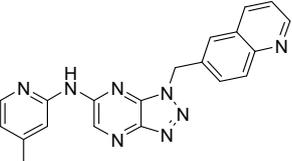
Referencia 160		359 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 161		360 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 162		385 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 163		369 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 164		389 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 165		440 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 166		440 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 167		440 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 168		355 (M+1) <sup>+</sup>

Referencia 169		355 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 170		393 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 171		393 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 172		375 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 173		358 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 174		412 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 175		412 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 176		375 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 177 <sup>10</sup>		369 (M+1) <sup>+</sup>

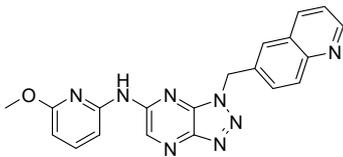
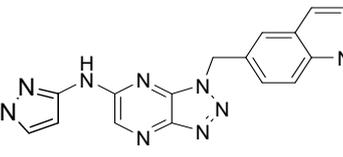
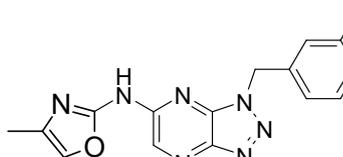
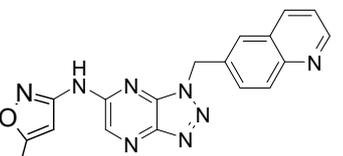
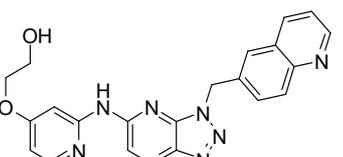
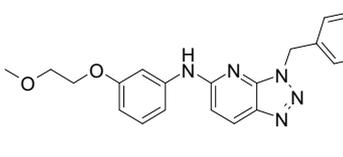
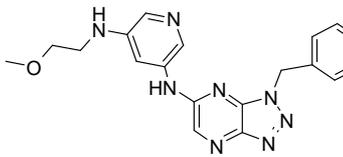
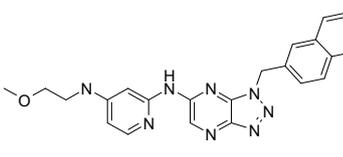
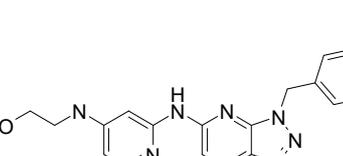
ES 2 927 146 T3

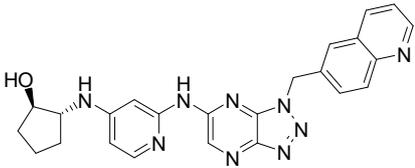
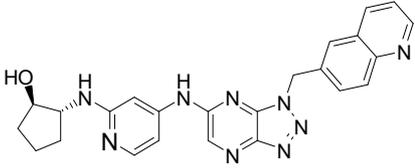
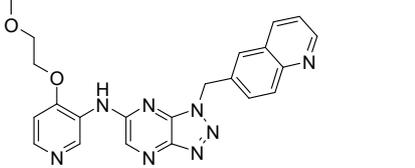
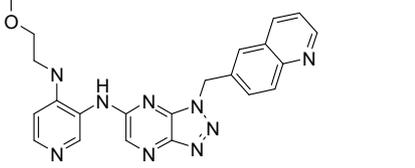
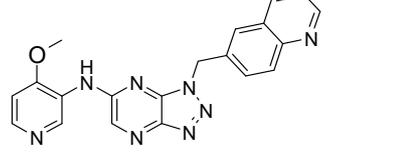
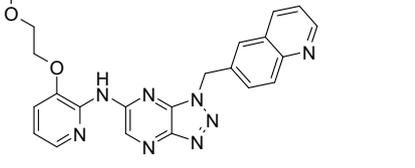
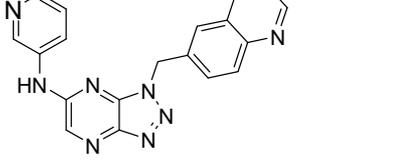
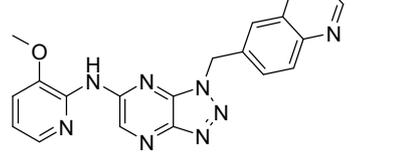
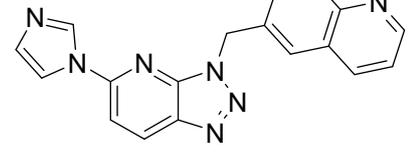
Referencia 178		384 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 179		384 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 180		384 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 181		368 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 182		368 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 183		385 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 185		429 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 186		429 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 187		384 (M+1) <sup>+</sup>

ES 2 927 146 T3

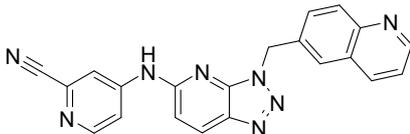
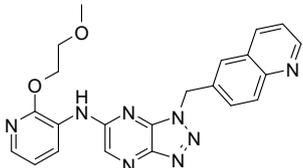
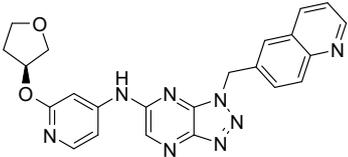
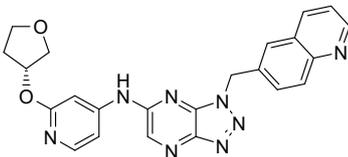
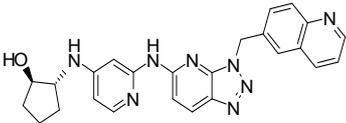
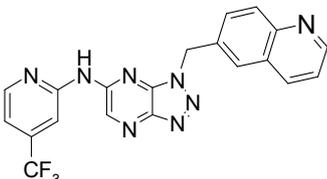
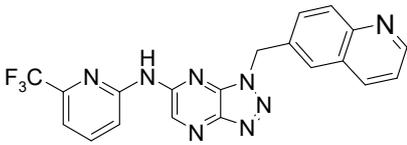
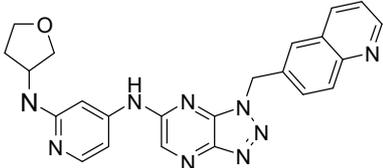
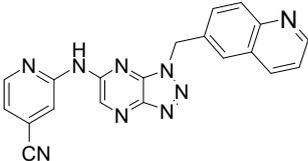
Referencia 188		369 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 189		357 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 190		380 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 191		358 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 192		412 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 193		440 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 194		415 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 195		385 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 196		369 (M+1) <sup>+</sup>

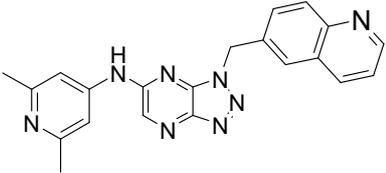
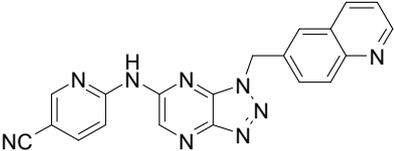
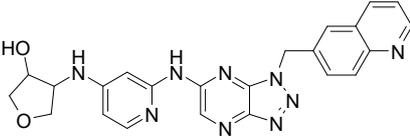
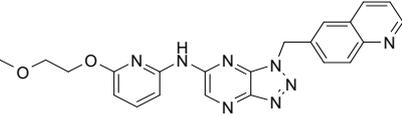
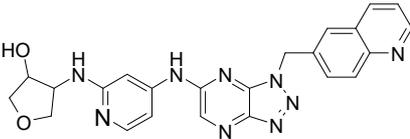
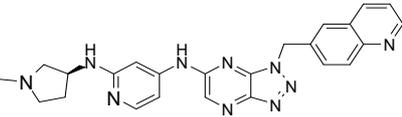
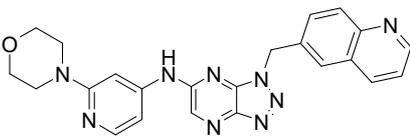
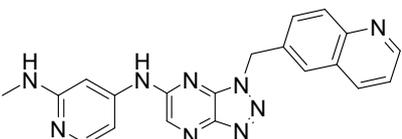
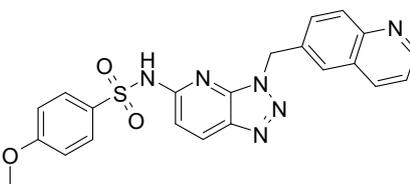
ES 2 927 146 T3

Referencia 197		385 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 198		344 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 199		359 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 200		359 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 201		415 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 202		427 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 203		428 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 204		428 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 205		414 (M+1) <sup>+</sup>

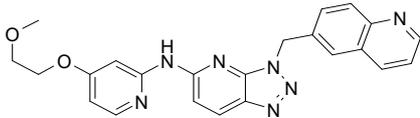
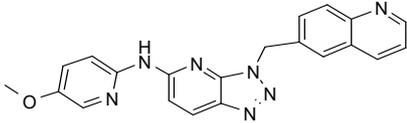
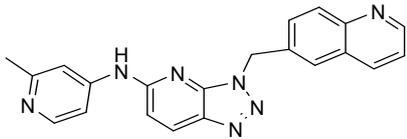
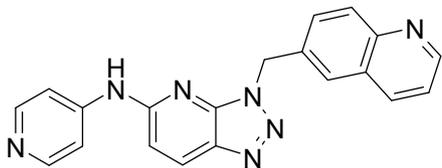
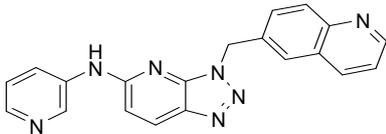
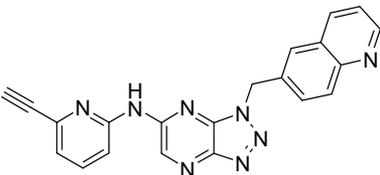
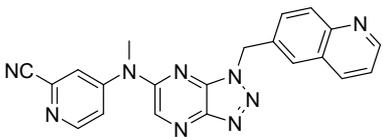
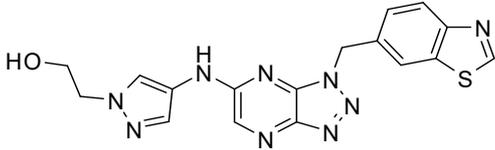
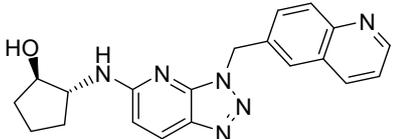
Referencia 206		454 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 207		454 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 208		429 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 209		428 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 210		385 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 211		429 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 212		355 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 213		385 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 214		328 (M+1) <sup>+</sup>

# ES 2 927 146 T3

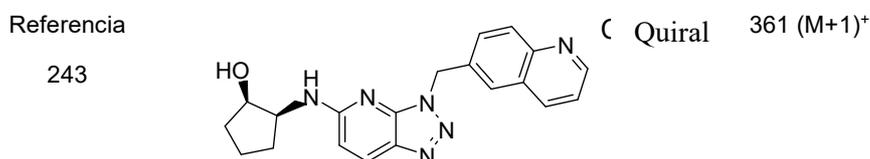
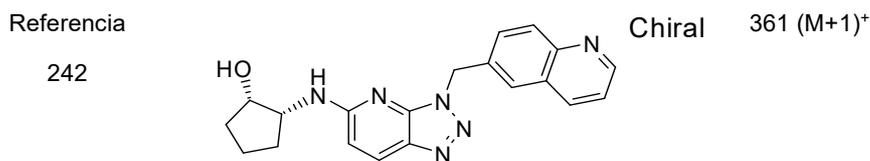
Referencia 215		379 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 216		429 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 217		Ch Quiral 441 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 218		Ch Quiral 441 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 219		453 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 220		423 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 221		423 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 222		440 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 223		380 (M+1) <sup>+</sup>

Referencia 224		383 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 225		379 (M) <sup>+</sup>
Referencia 226		455 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 227		428 (M) <sup>+</sup>
Referencia 228		456 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 229		453 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 230		440 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 231		384 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 232		447 (M+1) <sup>+</sup>

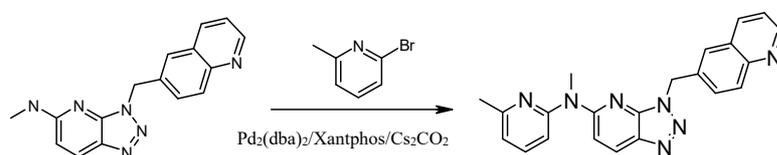
ES 2 927 146 T3

Referencia 233		427 (M) <sup>+</sup>
Referencia 234		384 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 235		368 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 236		354 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 237		354 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 238		379 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 239 <sup>10</sup>		394 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 240		394 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 241		Quiral 361 (M+1) <sup>+</sup>

Quiral



<sup>10</sup> En condiciones similares a las descritas para el Compuesto **152**, el Compuesto de referencia **154** se sintetizó empleando el intermedio **154-a**, el cual se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **244** en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

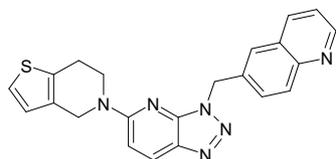


5 154-a

154

De acuerdo con el procedimiento del Compuesto **154**, los Compuestos de referencia **177** y **239** se prepararon empleando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones adecuadas, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

**Compuesto de referencia 244: 6-((6-(Piridin-4-iltio)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)quinolina**



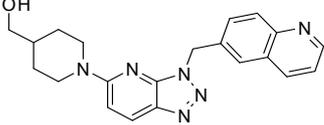
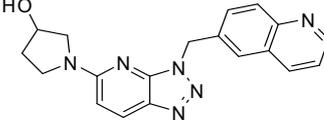
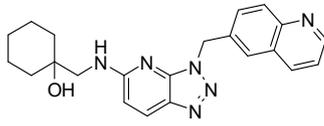
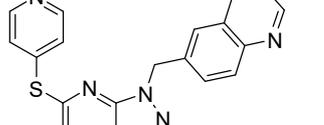
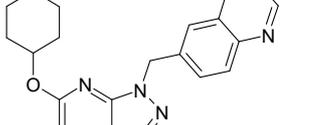
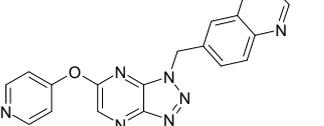
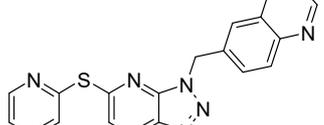
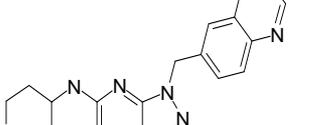
10

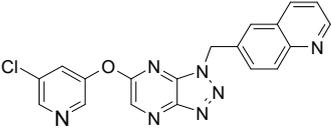
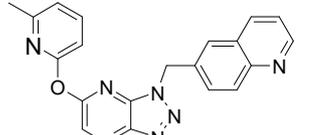
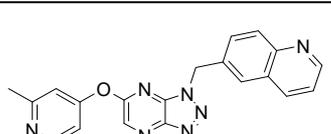
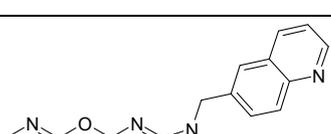
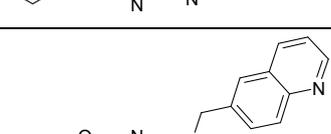
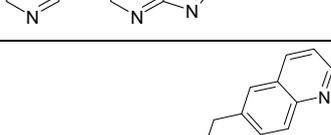
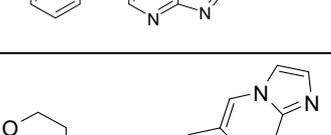
La mezcla de 6-((5-cloro-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina (60 mg, 0.2 mmol) (preparada de acuerdo con el Compuesto **60**), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195 mg, 0.6 mmol) y clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (52 mg, 0.3 mmol) en DMF (1.5 mL) se agitó a 120 °C durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 399 (M+1)<sup>+</sup>.

15 **Compuestos 245-260**

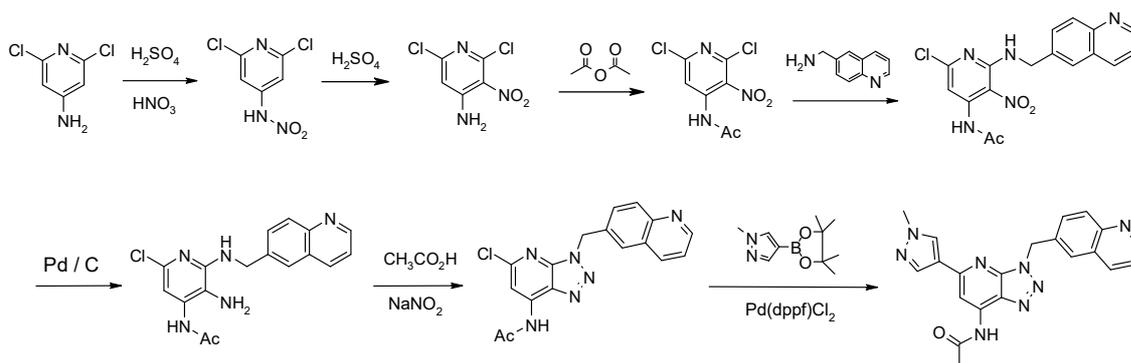
Los siguientes compuestos: **245-260** se prepararon de acuerdo con los procedimientos del Compuesto **244** empleando los intermedios correspondientes en condiciones similares, que serán reconocidas por un experto en la técnica.

Tabla 4

Compuesto	Estructura	Datos de LC/MS
Referencia 245		375 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 246		347 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 247		389 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 248		372 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 249		362 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 250		356 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 252		372 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 253		361 (M+1) <sup>+</sup>

Referencia 254		389 (M) <sup>+</sup>
Referencia 255		370 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 256		370 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 257		356 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 258		356 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 259		371 (M+1) <sup>+</sup>
Referencia 260		337 (M+1) <sup>+</sup>

Compuesto de referencia 261: *N*-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-il)acetamida



### **N-(2,6-Dicloropiridin-4-il)nitramida**

5 Se añadió 2,6-dicloropiridin-4-amina (3.0 g, 18 mmol) cuidadosamente a ácido sulfúrico concentrado (20 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido nítrico fumante (2.6 mL) gota a gota con una pipeta. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, a continuación se vertió sobre hielo picado, con lo que se obtuvo un precipitado blanco. El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con agua fría y se secó para obtener el compuesto del título (3.7 g), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional.

### **2,6-Dicloro-3-nitropiridin-4-amina**

10 Se añadió *N*-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida (3.7 g, 18 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se vertió sobre hielo picado y se añadió hidróxido de amonio concentrado hasta que el pH llegó a aproximadamente 7. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua enfiada con hielo y se secó para obtener el compuesto del título (2.5 g). MS (m/z): 208 (M+1)<sup>+</sup>.

### **N-(2,6-Dicloro-3-nitropiridin-4-il)acetamida**

15 Se añadió 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (208 mg, 1 mmol) a anhídrido acético (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso hasta obtener un pH de 8. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto del título (240 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 250 (M+1)<sup>+</sup>.

### **N-(6-Cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida**

20 A una mezcla de *N*-(2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-il)acetamida (240 mg, 0.96 mmol) y quinolin-6-ilmetanamina (150 mg, 0.96 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 50/1 para obtener el compuesto del título (220 mg). MS (m/z): 372 (M+1)<sup>+</sup>.

### **N-(3-Amino-6-cloro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida**

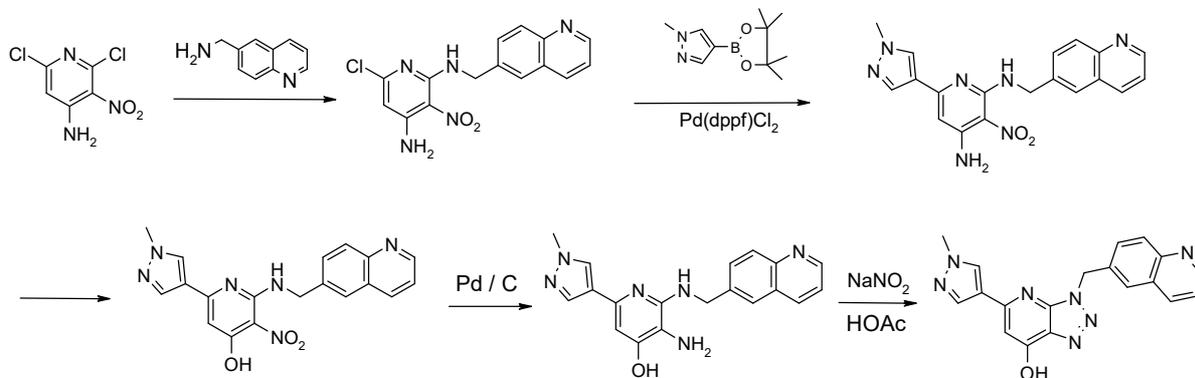
25 A una solución de *N*-(6-cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida (220 mg, 0.593 mmol) en metanol (5 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se añadió una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H<sub>2</sub> durante 1 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título, el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 342 (M+1)<sup>+</sup>.

### **N-(5-Cloro-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)acetamida**

30 Se añadió *N*-(3-amino-6-cloro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-il)acetamida a una solución de ácido acético (2 mL) y agua (2 mL) a 0 °C, y a continuación se añadió NaNO<sub>2</sub> (180 mg, 2.6 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.2 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se basificó con NaOH al 30% hasta obtener un pH = 7. El precipitado resultante se separó por filtración para obtener el compuesto del título (80 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 353 (M+1)<sup>+</sup>.

### **N-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)acetamida**

40 A una mezcla de *N*-(5-cloro-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-7-il)acetamida (80 mg, 0.227 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (50 mg, 0.24 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48 mg, 0.25 mmol) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (7 mg). MS: 400 (M+1)<sup>+</sup>.

**Compuesto de referencia 262: 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-7-ol****5 Cloro-3-nitro-N2-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina**

A una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (624 mg, 3 mmol) y quinolin-6-ilmetanamina (316 mg, 2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró para obtener el compuesto del título (658 mg). MS (m/z): 330 (M+1)<sup>+</sup>.

**10 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-N2-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina**

A una mezcla de 6-cloro-3-nitro-N2-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina (658 mg, 2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2.4 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (424 mg, 4 mmol) en dioxano (20 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (160 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (300 mg). MS (m/z): 376 (M+1)<sup>+</sup>.

**15 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ol**

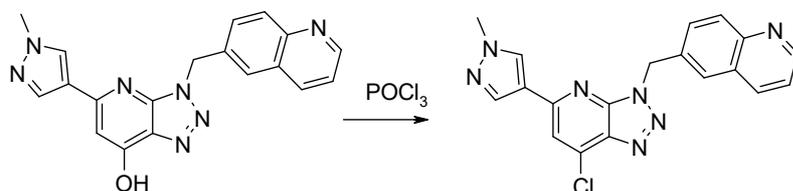
A una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-N<sup>2</sup>-(quinolin-6-ilmetil) piridin-2,4-diamina (260 mg, 0.69 mmol) en HBF<sub>4</sub> (5 mL) a 0 °C se añadió HNO<sub>2</sub> (96 mg, 1.4 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante toda la noche y a continuación se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso hasta obtener un pH = 6-7. Se filtró la mezcla resultante. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (200 mg). MS (m/z): 377 (M+1)<sup>+</sup>.

**20 3-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ol**

A una solución de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitro-N2-(quinolin-6-ilmetil)piridin-2,4-diamina (200 mg, 0.53 mmol) en metanol (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (20 mg, 0.1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H<sub>2</sub> durante 2 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (170 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 347 (M+1)<sup>+</sup>.

**25 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-7-ol**

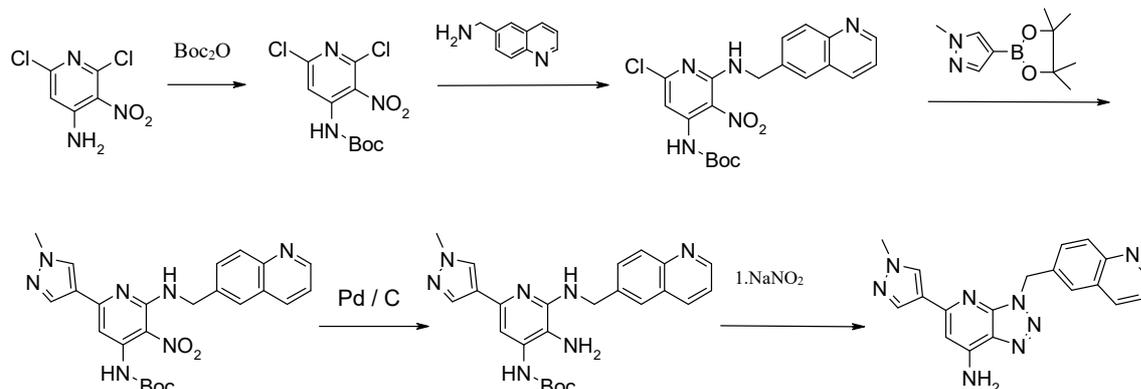
Se añadió 3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ol (170 mg, 0.49 mmol) a una solución de ácido acético (3 mL) y H<sub>2</sub>O (3 mL) a 0 °C, y a continuación se añadió NaNO<sub>2</sub> (69 mg, 10 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se basificó con NaOH acuoso al 30% hasta obtener un pH = 6-7 y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (120 mg). MS (m/z): 358 (M+1)<sup>+</sup>.

**Compuesto de referencia 263: 6-((7-Cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)quinolina**

Se disolvió 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-ol (120 mg, 0.336 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, esta se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso hasta obtener un pH = 7 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (25 mg). MS: 376 (M+1)<sup>+</sup>.

5

**Compuesto de referencia 264: 5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-amina**



**2,6-Dicloro-3-nitropiridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo**

10 A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (832 mg, 4 mmol) en THF (10 mL) se añadieron DMAP (50 mg, 0.4 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (1.0 g, 4.6 mmol) en este orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con Pet/EtOAc = 50/1 para obtener el compuesto del título (1.20 g).

**6-Cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo**

15 Una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (1.2 g, 3.9 mmol) y quinolin-6-ilmetanamina (616 mg, 3.9 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 mL) y Et<sub>3</sub>N (1 mL) se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (1.60 g). MS (m/z): 430 (M+1)<sup>+</sup>.

**6-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo**

20 A una mezcla de 6-cloro-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (860 mg, 2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (416 mg, 2 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (424 mg, 4 mmol) en dioxano (20 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (163 mg, 0.2 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, esta se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (950 mg). MS (m/z): 476 (M+1)<sup>+</sup>.

**3-Amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo**

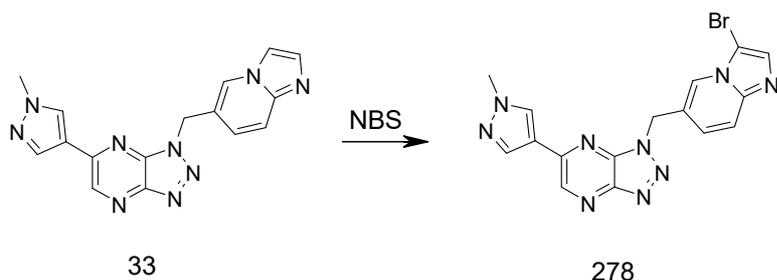
A una solución de 6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-nitro-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (950 mg, 2 mmol) en metanol (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (95 mg, 0.1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H<sub>2</sub> durante 1 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (890 mg), el cual se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z): 446 (M+1)<sup>+</sup>.

**5-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(quinolin-6-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-7-amina**

30 Se añadió 3-amino-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(quinolin-6-ilmetilamino)piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (890 mg, 2 mmol) a una solución de ácido acético (5 mL) y agua (5 mL) a 0 °C, y a continuación se añadió NaNO<sub>2</sub> (300 mg, 4 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.5 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se basificó con NaOH al 30% hasta obtener un pH = 8. Se filtró la mezcla resultante para obtener un sólido. El sólido se trató con TFA (3 mL) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h más, antes de tratarlo con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso para ajustar el pH a 8. La mezcla resultante se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (190 mg). MS: 358 (M+1)<sup>+</sup>.

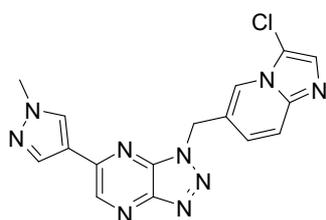
35

**Compuesto 278: 1-((3-Bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazina**



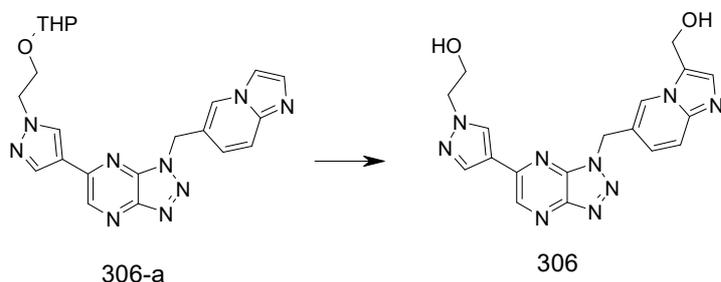
A una solución del Compuesto **33** (10 mg, 0.03 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (3 mL) se añadió NBS (5.4 mg, 0.031 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (11 mg). MS (m/z): 411,7 (M+1)<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 300:**



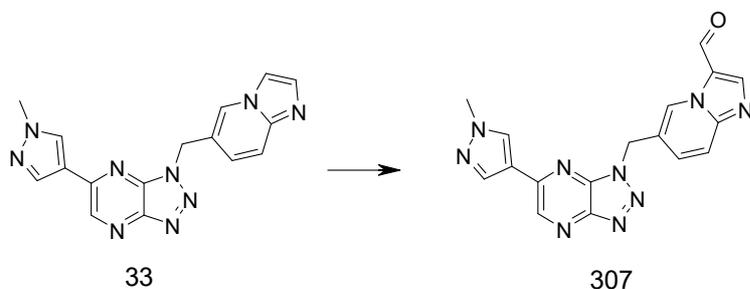
El **Compuesto 300** se preparó con NCS de acuerdo con el procedimiento del **Compuesto 278**. MS (m/z): 365.9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Compuesto 306:** 2-(4-(1-((3-(Hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

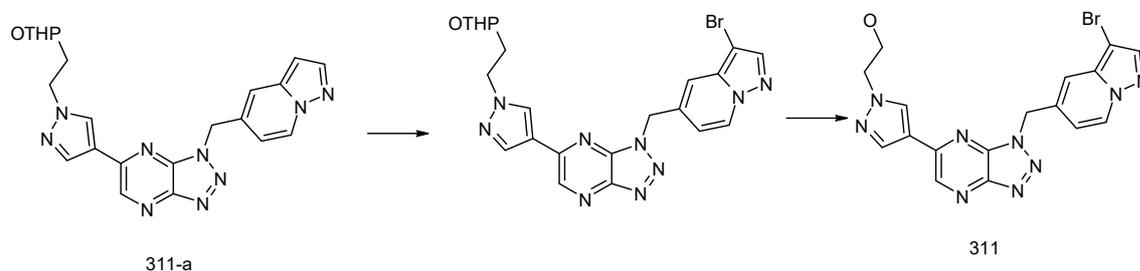


10 A una solución de **306-a** (60 mg, 0.13 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento del **Compuesto 1**) en 0.1 mL de ácido acético se añadieron acetato de sodio (39 mg, 0.48 mmol) y a continuación formaldehído (0.13 mL, al 37% en agua). La mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla, se ajustó el pH de esta hasta obtener un pH > 7 con NaOH acuoso. El precipitado resultante se separó y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (10 mg). MS (m/z): 392.0 (M+H)<sup>+</sup>

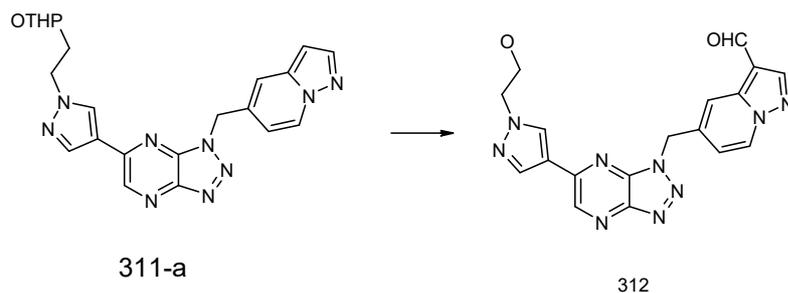
15 **Compuesto 307:** 6-((6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído



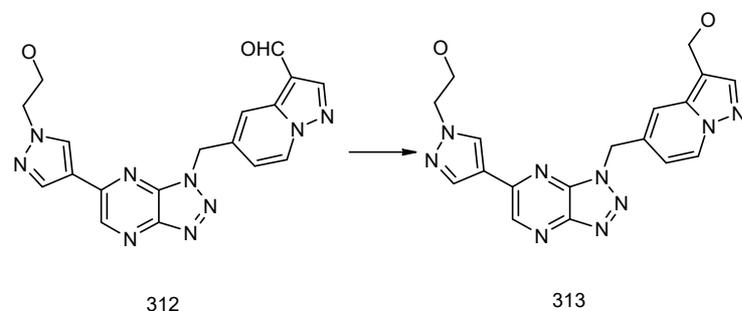
20 A una mezcla del **Compuesto 33** (33 mg, 0.1 mmol) en 0.2 mL de ácido acético y 0.4 mL de agua se añadió hexametilentetramina (16 mg, 0.11 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla, se ajustó el pH de esta hasta obtener un pH > 7 con NaOH acuoso y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (5 mg). MS (m/z): 360.0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 311: 2-(4-(1-(Pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanol**

- 5 A una solución de 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)-6-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina **311-a** (10 mg, 0.022 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **1**) en  $\text{CHCl}_3$  se añadió NBS (4.4 mg, 0.025 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo resultante se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (2 mL) y MeOH (2 mL) y a continuación se añadió HCl 6N en MeOH. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y a continuación se trató con  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  para ajustar el pH a 8. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título. MS (m/z): 439,9 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.
- 10

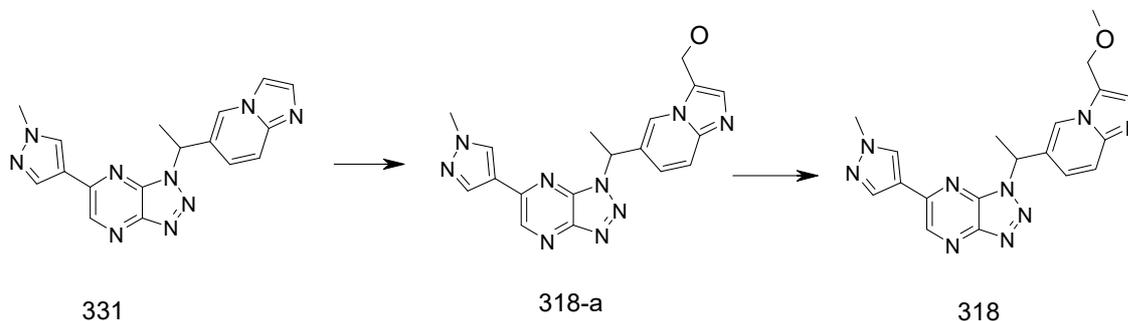
**Compuesto 312: 5-(6-(1-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbaldehído**

- 15 A una solución de 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)-6-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina **311-a** (125 mg, 0.28 mmol) en  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$  (2 mL/1 mL) se añadió HMTA (79 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h y a continuación se trató con  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  para ajustar el pH a 8. A continuación, la mezcla resultante se concentró y se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título (67 mg). MS (m/z): 389.37 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

**Compuesto 313: 2-(4-(1-(3-(Hidroximetil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il)metil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazin-6-il)-1H-pirazol-1-il)etanol**

- A una solución del **Compuesto 312** (10 mg, 0.025 mmol) en MeOH se añadió  $\text{NaBH}_4$  (4 mg, 0.051 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró y se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título.
- 25

**Compuesto 318: 1-(1-(3-(Metoximetil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-**

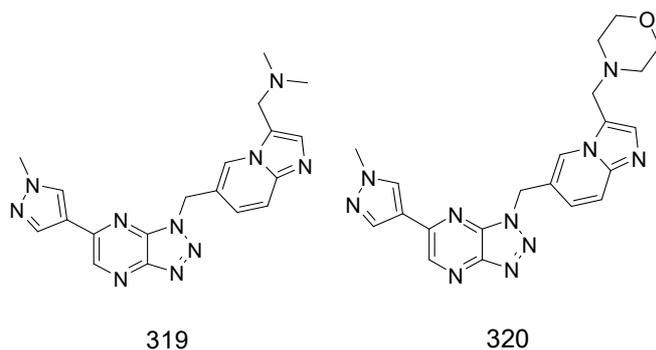
**[1,2,3]triazolo[4,5-b]pirazina**

El intermedio **318-a** se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Compuesto 306** empleando el **Compuesto 331**.

5 A una mezcla de (6-(1-(6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)etil)-*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanol **318-a** (40 mg, 0.11 mmol) en 30 mL de THF se añadió hidruro de sodio (22 mg, 0.53 mmol, al 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se añadió yodometano (60 mg, 0.43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, a continuación se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. y después se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (30 mg). MS (m/z): 389.9 (M+H)<sup>+</sup>

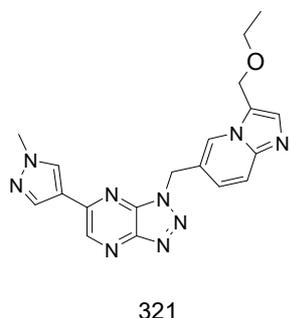
10

Compuestos **319** y **320**:



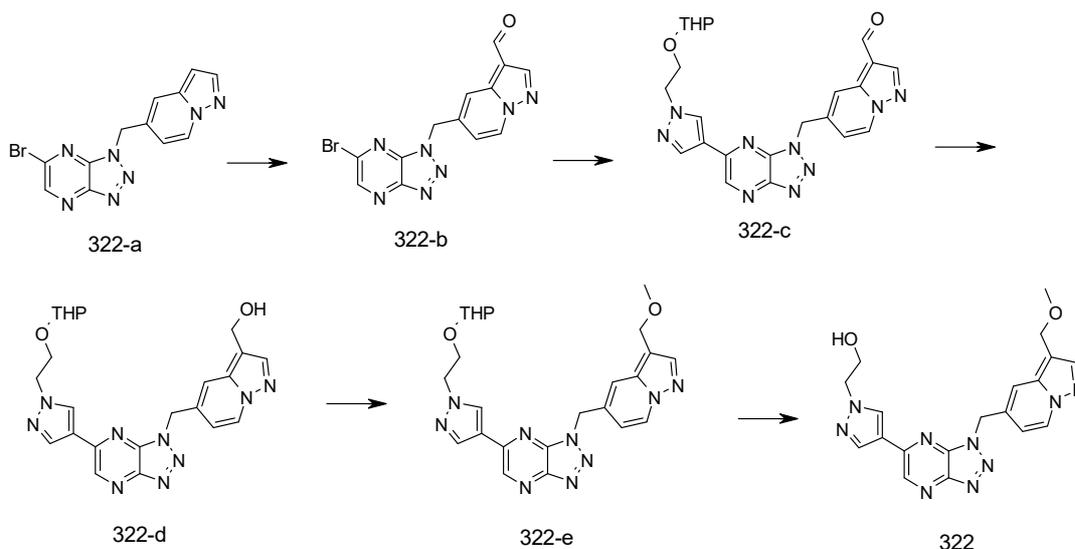
Los Compuestos **319** y **320** se prepararon de acuerdo con el procedimiento del **Compuesto 327**. **Compuesto 319**: MS: 388.9 (M+1)<sup>+</sup>; **Compuesto 320**: MS: 431(M+1)<sup>+</sup>.

15 **Compuesto 321**:



El **Compuesto 321** se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Compuesto 318** partiendo del **Compuesto 272**. MS: 389.9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Compuesto 322**:



**5-((6-Bromo-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carbaldehído (322-*b*)**

El compuesto del título (Intermedio **322-b**) se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **307**.

**5-((6-(1-(2-(Tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carbaldehído (322-*c*)**

El compuesto del título (Intermedio **322-c**) se preparó a partir de **322-b** de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **1**.

**(5-((6-(1-(2-(Tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)metanol (322-*d*)**

El compuesto del título (Intermedio **322-d**) se preparó a partir de **322-c** de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **313**. MS (m/z): 476.1 (M+H)<sup>+</sup>.

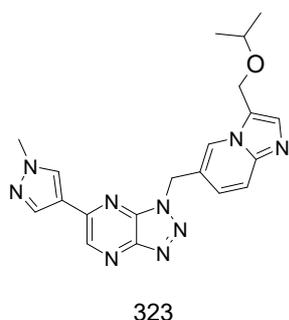
**1-((3-(Metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)-6-(1-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazina (322-*e*)**

El compuesto del título (Intermedio **322-e**) se preparó a partir de **322-d** de acuerdo con el procedimiento del Compuesto **318**.

**2-(4-(1-((3-(Metoximetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)metil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-6-il)-1*H*-pirazol-1-il)etanol (Compuesto **322**)**

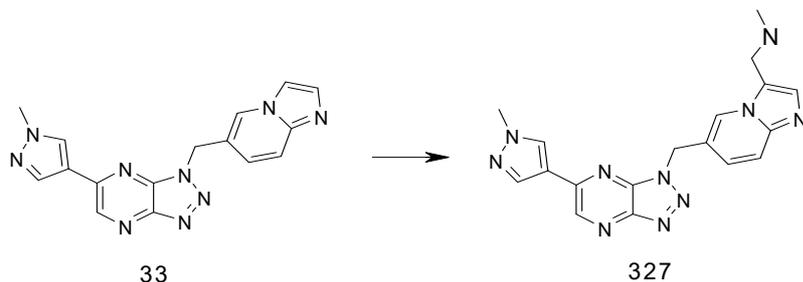
A una mezcla de **322-e** (40 mg, 0.082 mmol) en metanol (15mL) se añadió una solución de HCl en metanol (0.5 mL, 5 N). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se trató con amoníaco para ajustar el pH hasta un pH > 7. La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (15 mg).

**Compuesto 323:**



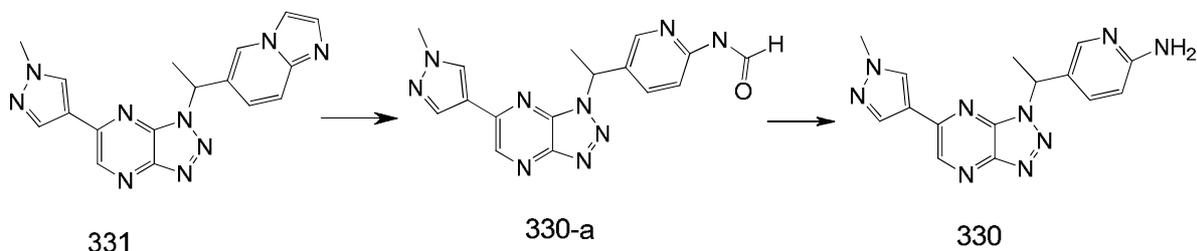
El Compuesto **323** se preparó a partir del Compuesto **272** de acuerdo con el procedimiento del **Compuesto 318**. MS: 403.9 (M+1)<sup>+</sup>.

**Compuesto 327:** *N*-metil-1-(6-((6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metanamina



- 5 A una mezcla del Compuesto **33** (50 mg, 0.15 mmol) en ácido acético (0.5mL) se añadieron cloruro de amonio (61 mg, 0.9 mmol) y formaldehído (61 mg, 0.75 mmol, al 37% en agua). La mezcla se agitó a 55 °C durante 24 h. La reacción se trató con amoniaco para ajustar el pH hasta un pH > 7 y a continuación se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título (15 mg). MS (m/z): 374.8 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto de referencia 330:**



- 10 ***N*-(5-(1-(6-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)etil)piridin-2-il)formamida (330-a)**

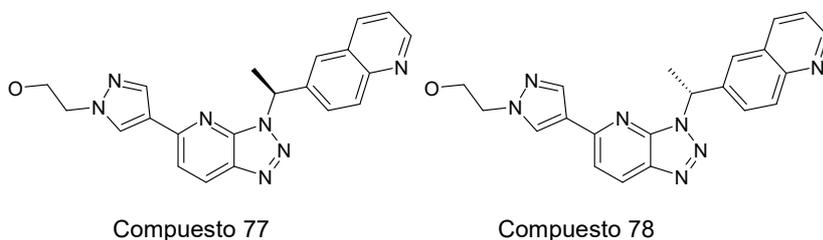
En una solución del Compuesto **331** (1.0 g) en 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se burbujeó O<sub>3</sub> a -60 - -70 °C durante 30 min y a continuación se burbujeó N<sub>2</sub> durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se agitó durante 10 min. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título como un sólido (300 mg). MS (m/z): 322 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 **5-(1-(6-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pirazin-1-il)etil)piridin-2-amina (Compuesto 330)**

Una solución del Compuesto **330-a** (300 mg) en 10 mL de HCl/CH<sub>3</sub>OH se agitó durante toda la noche y a continuación se concentró y se basificó con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se purificó por cromatografía para obtener el compuesto del título como un sólido, 155 mg.

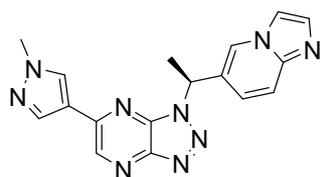
**Compuestos de referencia 77 y 78:**

20

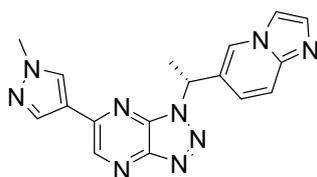


- 25 El Compuesto **332** racémico (4 mg) se resolvió por HPLC quiral para obtener los enantiómeros ópticamente puros Compuesto **77** (0.7 mg) y **78** (1.1 mg) (condiciones de HPLC: sistema Gilson, columna: Dichel IA 4.6 x 250 mm; fase móvil: *n*-hexano/*i*-PrOH/ DEA = 70/ 30/ 0.1; velocidad de flujo: 1 mL/min; detector: UV 254 nm). El Compuesto **77** es el primero que se eluye, con al menos un 98% de ee, MS (m/z): 386 (M+1)<sup>+</sup>. El Compuesto **78** es el segundo que se eluye, con al menos un 98% de ee, MS (m/z): 386 (M+1)<sup>+</sup>.

**Compuestos 270 y 271:**



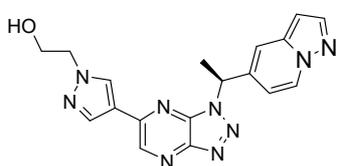
Compuesto 270



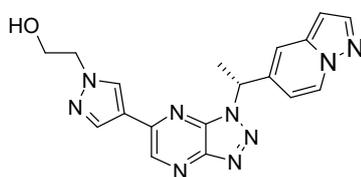
Compuesto 271

- 5 El Compuesto **331** racémico (3 mg) se resolvió por HPLC quiral para obtener los enantiómeros ópticamente puros Compuesto **270** (0.9 mg) y **271** (1.1 mg) (condiciones de HPLC: sistema Gilson, columna: Dicel IA 20 x 250 mm; fase móvil: EtOH/CH<sub>3</sub>CN = 9/1; velocidad de flujo = 8 mL/min; detector: UV 254 nm). El Compuesto **270** es el primero que se eluye, con al menos un 98% de ee, MS (m/z): 346 (M+1)<sup>+</sup> y el Compuesto **271** es el segundo que se eluye, con al menos un 93% de ee, MS (m/z): 346 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Compuestos 314 y 315:



314

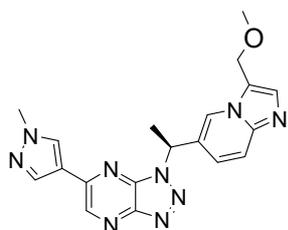


315

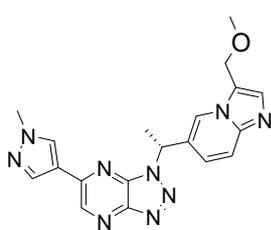
- 10 El Compuesto **310** racémico (5 mg) se resolvió por HPLC quiral para obtener los enantiómeros ópticamente puros Compuesto **314** (1.0 mg) y Compuesto **315** (1.9 mg) (condiciones de HPLC: sistema Gilson, columna: Dicel IA 20 x 250 mm; fase móvil: *n*-hexano/*i*-PrOH/ DEA = 6/4/0.1; velocidad de flujo: 8 mL/min; detector: 254 nm). El Compuesto **314** es el primero que se eluye, con un 95% de ee, MS (m/z): 376 (M+1)<sup>+</sup>. El Compuesto **315** es el segundo que se eluye, con un 80% de ee, MS (m/z): 376 (M+1)<sup>+</sup>.

15

#### Compuestos 324 y 325:



324



325

- 20 El Compuesto **318** racémico (50 mg) se resolvió por HPLC quiral para obtener los Compuestos **324** (15 mg) y **325** (8 mg) enantioméricos (condiciones de HPLC: sistema Gilson; columna: Dicel IA, 20 x 250 mm IA; fase móvil: etanol / metanol/ DEA = 70/30/0.1; detector: UV 254 nm). El Compuesto **324** es el primero que se eluye, con al menos un 98% de ee, MS (m/z): 390 (M+1)<sup>+</sup>. El Compuesto **325** es el segundo que se eluye, con al menos un 90% de ee, MS (m/z): 390 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2: Inhibición de la actividad cinasa de c-Met empleando el ensayo Transcreeper FP

##### 1. Reactivos

- 25 Kit de ensayo Transcreeper™ CINASA: Bellbrook Labs., 3003-10K;

Met humana recombinante: Invitrogen, PV3143;

Poli E4Y (sustrato): Sigma, P0275; 5 mg/mL, disuelto en H<sub>2</sub>O;

tampón de ensayo: HEPES 67 mM, 0.013% de Triton X-100, MgCl<sub>2</sub> 27 mM, MnCl<sub>2</sub> 0.67 mM, DTT 1.25 mM, pH de 7.4;

ATP 10 mM: Invitrogene, PV3227;

## ES 2 927 146 T3

EDTA 500 mM: Invitrogene, 15575-038;

placa Greiner negra de 96 pocillos: Greiner, 675076.

### 2. Preparación de la solución

5 Dilución del compuesto: diluir los artículos del estudio hasta 5 veces la concentración de ensayo empleando DMSO al 20%.

Preparar el patrón de enzima/sustrato: diluir c-Met humana recombinante y Poli E4Y en tampón de ensayo hasta obtener una concentración de 0.5 µg/mL para c-Met y de 62.5 µg/mL para Poli E4Y. La mezcla se mantiene en hielo hasta su uso;

Preparar el diluyente de ATP: diluir el patrón de ATP 10 mM hasta 25 µM con tampón de ensayo;

10 Preparar el diluyente de ADP: diluir el patrón de ATP 500 µM hasta 25 µM con tampón de ensayo;

Preparar el patrón de la curva estándar de ATP como se indica a continuación:

Columna	Diluyente de ADP (µL)	Diluyente de ATP (µL)
1	50	0
2	25	25
3	10	40
4	5	45
5	5	95
6	5	195
7	5	495
8	4	496
9	3	497
10	2	498
11	1	499
12	1	999

### 3. Reacción enzimática: en una placa de reacción de 96 pocillos

Añadir 5 µL del artículo de estudio o 5 µL de DMSO al 20% o 5 µL de EDTA 500 mM;

15 Añadir 10 µL del patrón de enzima/sustrato;

Añadir 10 µL de diluyente de ATP para iniciar la reacción enzimática y mezclar en un agitador de placas;

Añadir 5 µL de DMSO al 20%, 10 µL de tampón de ensayo y 10 µL de patrón de la curva estándar de ATP en pocillos de curvas estándar;

Agitar suavemente a 28 °C durante 45 min.

### 20 4. Detener la reacción y detectar el ADP

Preparar la mezcla de detección: De acuerdo con los procedimientos descritos en el kit de ensayo, se añadieron indicador Alexa633, anticuerpo contra ADP y tampón de detención y detección a H<sub>2</sub>O y se mezclaron completamente.

Preparar el control de indicador solo: De acuerdo con los procedimientos descritos en el kit de ensayo, se añadieron indicador Alexa633 de ADP y tampón de detención y detección a H<sub>2</sub>O y se mezclaron completamente.

25 Preparar el control sin indicador: De acuerdo con los procedimientos descritos en el kit de ensayo, el tampón de detención y detección se diluyó con H<sub>2</sub>O;

## ES 2 927 146 T3

Añadir 25 µL de mezcla de detección, control de indicador solo y control sin indicador a los pocillos correspondientes, respectivamente;

La placa de reacción se agitó suavemente a 28 °C durante 1 h;

5 Se determinó la polarización de fluorescencia (FP, por sus siglas en inglés) con un TECAN F500. Longitud de onda de excitación: 610 nm, longitud de onda de emisión: 670 nm.

5. Análisis de los datos

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - \frac{[\text{ADP}] \text{ del pocillo de compuesto}}{[\text{ADP}] \text{ del pocillo de control positivo}} \times 100$$

Donde:

[ADP] del pocillo de compuesto representa la concentración de ADP del pocillo de compuesto.

10 [ADP] del pocillo de control positivo representa la concentración de ADP del pocillo de DMSO al 20%.

La conversión del valor de mP en concentración de ADP se basa en la fórmula que se determina mediante la curva estándar. La medición del valor de mP se hace siguiendo la sugerencia de las instrucciones proporcionadas por BellBrook Labs ([www.bellbrooklabs.com](http://www.bellbrooklabs.com)).

15 **Cl<sub>50</sub>: calculada empleando el software XL-Fit 2.0**

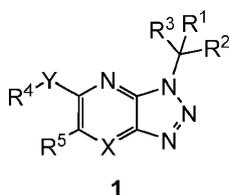
20 Los valores de Cl<sub>50</sub> de los compuestos 7, 8, 11, 12, 16, 19, 20, 25, 33, 34, 35, 36, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 56, 57, 77, 127, 128, 129, 153, 156, 158, 161, 163, 169, 190, 192, 193, 195, 197, 198, 203, 207, 210, 212, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 228, 229, 230, 254, 265, 269, 270, 278, 279, 280, 300, 301, 303, 308, 309, 314, 318, 325, 328, 332, 1, 13, 14, 15, 21, 24, 26, 27, 46, 51, 52, 54, 58, 59, 61, 62, 63, 65, 70, 72, 76, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 95, 97, 102, 104, 111, 112, 113, 115, 117, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 150, 152, 155, 157, 160, 162, 164, 165, 166, 168, 172, 173, 176, 177, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 188, 189, 191, 194, 196, 199, 200, 202, 213, 214, 215, 217, 218, 221, 226, 235, 237, 238, 239, 240, 245, 246, 248, 250, 252, 253, 255, 258, 259, 266, 267, 268, 271, 272, 274, 275, 276, 277, 281, 282, 283, 287, 290, 295, 298, 302, 304, 305, 306, 307, 310, 311, 312, 313, 315, 319, 321, 322, 323, 324, 326, 327, 329, 331 están comprendidos en el intervalo de 0.001 a menos de 0.1 µM.

25 Los valores de Cl<sub>50</sub> de los compuestos 2, 5, 6, 9, 17, 18, 22, 23, 28, 30, 37, 38, 41, 53, 55, 64, 66, 71, 73, 74, 78, 79, 80, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 103, 105, 107, 108, 109, 110, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 126, 138, 142, 143, 154, 170, 174, 181, 187, 201, 204, 205, 206, 208, 209, 216, 219, 231, 234, 236, 241, 244, 247, 249, 257, 260, 261, 263, 273, 284, 285, 286, 288, 289, 292, 293, 294, 296, 299, 316, 317, 320 están comprendidos entre 0.1 µM y menos de 1 µM.

30

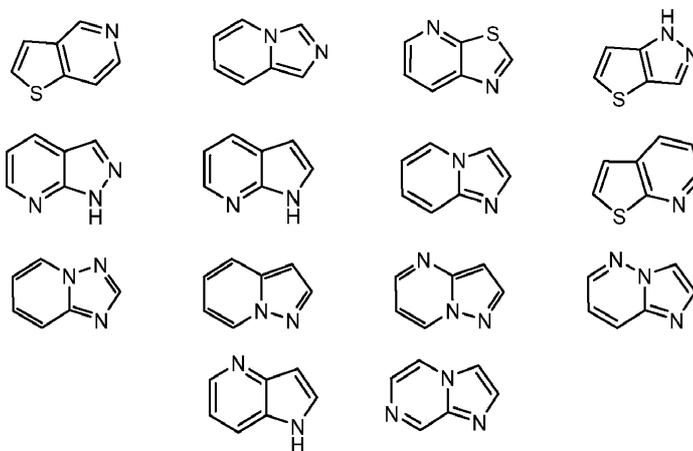
## REIVINDICACIONES

1. Al menos un compuesto de fórmula 1:



y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

- 5 X es N, Y está ausente y R<sup>1</sup> es un heteroarilo bicyclico condensado seleccionado entre



- 10 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, cicloalquilo, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -CN, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, heterociclo, heteroarilo, arilo, alqueno, alquino, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> y alquilo inferior sustituido por heterociclo; o

- 15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo elegido entre cicloalquilo de 3 a 7 miembros y heterociclo de 3 a 7 miembros;

R<sup>4</sup> se selecciona entre halo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales, excepto halo, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

- 20 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -OC(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup> y -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

cicloalcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 25 heterocicloalcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heteroariloxi opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

- 30 arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

halo, ciano, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup> y -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre hidrógeno, halo, OH, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, alquilo, alqueno y alquino;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

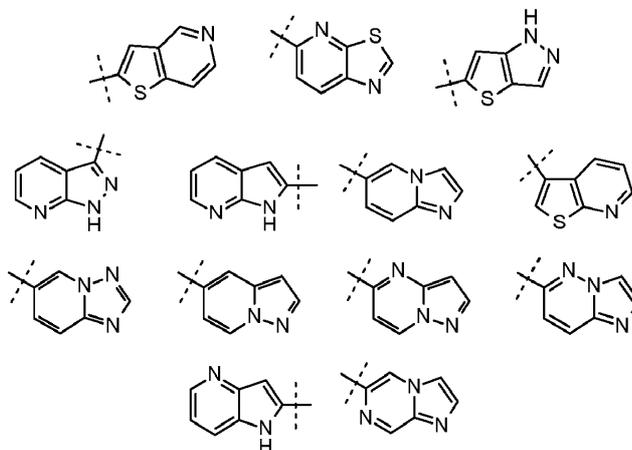
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, cada uno de los cuales, excepto hidrógeno, está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de heterociclo, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior y, además, opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo de heterociclo, donde el uno o dos heteroátomos adicionales se seleccionan entre -O-, -S- y -N(R<sup>15</sup>)-; y R<sup>15</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -

10 S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup> y -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

donde alquilo inferior es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, y alcoxi inferior es un alcoxi lineal o ramificado, donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

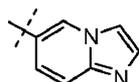
2. Al menos un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> es un sistema anular seleccionado entre

15

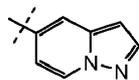


20

3. Al menos un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> es



4. Al menos un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> es



25

5. Al menos un compuesto de fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo de 3 miembros.

6. Al menos un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 5, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo.

30

7. Al menos un compuesto de fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno.

8. Al menos un compuesto de fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>4</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

35

alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo, -C(O)OR<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -OC(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -NR<sup>13</sup>S(O)<sub>n</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>12</sup> y -NR<sup>13</sup>C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

5 halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,

donde alquilo inferior es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, y alcoxi inferior es un alcoxi lineal o ramificado, donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

9. Al menos un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 8, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde  $R^4$  se selecciona entre 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre

15 alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano, halo,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$  y  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior, halo, hidroxilo y alcoxi inferior,

20 halo, ciano,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nR^{12}$ ,  $-NR^{13}S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,  $-NR^{13}C(O)OR^{12}$ ,  $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  y  $-S(O)_nNR^{13}R^{14}$ ,

donde alquilo inferior es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, y alcoxi inferior es un alcoxi lineal o ramificado, donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

10. Al menos un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 8, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde  $R^4$  se selecciona entre 1H-pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, ciano y halo,

30 donde alquilo inferior es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, y alcoxi inferior es un alcoxi lineal o ramificado, donde la porción alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

11. Una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

35 12. Al menos un compuesto de fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del cáncer.

13. Al menos un compuesto de fórmula 1 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 12, donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, cáncer de próstata independiente de andrógenos y dependiente de andrógenos, cáncer renal, carcinoma de células renales metastásico, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma bronquioloalveolar (CBA), adenocarcinoma de pulmón, cáncer de ovario, cáncer peritoneal primario o epitelial progresivo, cáncer de cuello del útero, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de piel, melanoma maligno, cáncer neuroendocrino, tumores neuroendocrinos metastásicos, tumores cerebrales, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto, astrocitoma anaplásico adulto, cáncer de hueso, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de tiroides, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de cerebro y leucemia.

14. Al menos un compuesto de fórmula 1 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 13, donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

50 15. Al menos un compuesto de fórmula 1 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 13, donde el cáncer es cáncer renal.

16. Al menos un compuesto de fórmula 1 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 13, donde el cáncer es cáncer gástrico.

17. Al menos un compuesto de fórmula 1 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 12 o 13, donde el al menos un compuesto de fórmula 1 y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable, se administra junto con un agente antineoplásico.

5 18. Al menos un compuesto de fórmula 1 y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 17, donde el agente antineoplásico es un inhibidor de la proteína tirosina cinasa.